UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1949 N° 100

VALEUR
DE LA
REACTION DE MAÇ LAGAN
POUR LE
DIAGNOSTIC DES ICTERES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

PAR

PIERRE CUNNAC

MEMBRES DU JURY

MM.	TAPIE	*Président.*
	BAISSET	*Assesseurs.*
	DARNAUD	
	DIEULAFE	
	LAPORTE	*Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE MODERNE
22, rue Sainte-Ursule, 22

1949

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548925_0063

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN	MM.	LEFEBVRE
ASSESSEUR		BRUSTIER
Doyens honoraires		GORSE
		CALVET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM RISPAL — MM. MERIEL — MM. RIBAUT
LAFFORGUE — SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie	MM.	RISER
Clinique médicale		TAPIE (J.)
		ROQUES
Clinique obstétricale		GUILHEM,
Physiologie		SOULA
Clinique chirurgicale du cancer		DUGUING
Physique biologique et médicale		BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques		NANTA
Chimie et Toxicologie		BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale		SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique		LEFEBVRE
Anatomie		VALLOIS
		LAZORTHES
Histoire naturelle		DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture		SOREL R.
Pharmacie		CAUJOLLE
Pathologie interne et Clinique des Maladies de la Tuberculose		MOREL
Bactériologie, hygiène et médecine sociale		ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		VIRENQUE
Clinique des Maladies des Voies urinaires		FABRE (P.)
Matière médicale		VINCENT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie		MÉRIEL
Anatomie Pathologique		FABRE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique et Chirurgie Maxillo faciale		CALVET
Clinique ophtalmologique		CALMETTES
Chimie Biologique		VALDIGUIE (P.)
Médecine légale et du Travail		PLANQUES
Histologie et Embryologie		BROUSSY
Médecine Sociale		BOUNHOURE
Thérapeutique		GADRAT
Pathologie Chirurgicale		GRIMOUD

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie..... M. BAISSET, — Anatomie..... COULOUMA

AGREGES EN EXERCICE

Anatomie	MM.	POULHÈS (ch. f.)	
Histologie		BIMES ch. f	
Médecine	DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)	Chirurgie	RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie	MM.	DEODATI	
Chimie médicale		PONTONNIER ch. f.	
Obstétrique			
Physique médicale		MARQUES	
Pharmacie		COUTURIER	
Chimie Générale Pharmaceutique		BLANC	
Botanique		Mme DULUCQ-MATHOU. M. de C.	
Odonto-stomatologie		CADENAT	
Microbiologie		BOUISSET M. de C	

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM.	GUILHEM.
Chimie pathologique		VALDIGUIE
Chimie biologique		VALDIGUIE
Chimie minérale		BLANC
Physique pharmaceutique		AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie		BAZEX
Législation pharmaceutique		BOUISSET
Clinique de la Tuberculose		MOREL L.
Chimie pulmonaire		DAMRRIN (P.)
Parasitologie		LASSERRE
Botanique et Cryptogamie	Mme	DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique	MM.	BLANC
Hydrologie et géologie		ASTRE
Anatomie médico-chirurgicale		THOMAS
Pharmacodynamie		BAISSET
Bactériologie et Hygiène		LAPORTE
Urologie		LHEZ
Ophtalmologie		DEODATI
Neuro-Chirurgie		LAZORTHES
Mycologie		MARQUES
Psychiatrie		GAYRAL
Oto-Rhino Laryngol		CLAUX
Secrétaire de la Faculté		ARGILAS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats (Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNEE 1949 N° 100

VALEUR
DE LA
REACTION DE MAC LAGAN
POUR LE
DIAGNOSTIC DES ICTERES

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Décembre 1949

PAR

PIERRE CUNNAC

MEMBRES DU JURY

MM.	TAPIE	*Président.*
	BAISSET	*Assesseurs.*
	DARNAUD	
	DIEULAFE	
	LAPORTE	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1949

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

À LA MEMOIRE DE MON PERE

Docteur Léon CUNNAC

Fondateur du Sanatorium « La Solane »
et créateur de la Station d'Osseja (Pyr.-Orient.)

Que le sacrifice de sa santé à la Patrie et de sa vie à ses enfants et ses malades conserve en moi ce sentiment de dévouement.

A MA MERE

Qui a lutté de nombreuses années dans la solitude pour conserver à ses enfants le patrimoinne que leur avait constitué leur père.

A MA FEMME

Pour toute l'ardeur affectueuse qu'elle a mise à me faciliter la fin de mes études et mes débuts dans une carrière où le don de soi est le premier devoir.

A MES BEAUX-PARENTS

Qui par leur générosité, leur compréhension et une tendre affection ont créé pour moi un nouveau foyer.

A Monsieur le Professeur ROQUES

Professeur de clinique médicale
Officier de la Légion d'honneur

Qui nous a fait le très grand honneur de nous accepter comme externe. Il a mis à notre disposition, pour ce travail, les malades de son service et à su avec la plus grande simplicité nous prodiguer ses meilleurs conseils.

Nous l'en remercions vivement et lui exprimons notre plus sincère attachement.

A MON AMI, Yvon DENARD,

Interne des Hôpitaux

Qui en vertu d'une vieille amitié a éclairé mes dernières années dans les Hôpitaux et me fit connaître le travail minutieux, souvent décevant et quelquefois plein de joies de la recherche scientifique. Ce travail, s'il a quelque valeur, nous le lui devons.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre reconnaissante amitié.

MEIS ET AMICIS

A NOTRE MAITRE
ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

Profeseur de clinique médicale
Officier de la Légion d'honneur

Nous lui devons une grande part de notre formation médicale.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour nous avoir fait l'honneur de présider notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur BAISSET

Professeur de Physiologie
Chargé de cours de Pharmacodynamie

C'est lui qui en mettant à notre disposition son laboratoire et ses précieux conseils a rendu possible la réalisation matérielle de notre travail.

Nous sommes heureux de lui témoigner notre respect et notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé DARNAUD

Qui nous a fait le très grand honneur de nous associer à ses recherches et qui nous a permis ainsi, en approndissant nos connaissances, d'acquérir une précieuse méthode de travail.

Nous lui exprimons notre vive reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Agrégé DIEULAFE

Que nous remercions de l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre Jury de Thèse.

A Monsieur le Professeur Agrégé LAPORTE

Nous lui sommes reconnaissant d'avoir accepté de faire partie de notre jury de thèse.

INTRODUCTION

Depuis que la médecine s'efforce de quitter le domaine de l'empirisme pour devenir une science, l'exploration fonctionnelle du foie n'a cessé d'être l'objet de travaux multiples. Les procédés les plus divers ont, tour à tour. été prônés et leur nombre même est peut être le meilleur signe de leur insuffisance générale.

Nous commençons, cependant semble-t-il, à être moins mal armés, grâce à la découverte récente de nouvelles méthodes. C'est l'une d'elle, la réaction de Mac Lagan, *ou thymol test, que nous étudions depuis le mois de janvier* 1948, *sous la direction de M. le Professeur Agrégé* Darnaud, *qui nous a fait l'honneur de nous confier ce travail.*

La pratique de plus de 600 *réactions nous a convaincu de la valeur générale de la méthode et nous espérons par les quelques observations que nous rapportons ici démontrer l'intérêt particulier qu'elle revêt, par sa simplicité et sa fidélité, dans le diagnostic des ictères.*

EXPOSE DU PLAN

Dans une permière partie, après avoir rappelé brièvement les éléments du diagnostic des ictères et les diverses méthodes d'exploration hépatique, nous présenterons la réaction de Mac Lagan.

Dans une seconde partie, nous exposerons les observations que nous avons eu la possibilité de recueillir.

Dans une troisième partie, enfin, nous essaierons de préciser les notions qui semblent se dégager de la discussion de ces observations et de leur confrontation avec celles d'autres auteurs.

CHAPITRE PREMIER

LE DIAGNOSTIC DES ICTÈRES

A) LE DIAGNOSTIC CLINIQUE

I. — Le Syndrome Ictérique :

Le clinicien n'est généralement pas embarassé pour *reconnaître un syndrome ictérique.* Celui-ci étant lié à l'imprégnation de l'organisme par les pigments biliaires, se caractérise par des teintes spéciales :

a) couleur jaune des téguments et des muqueuses, d'où le terme de « jaunisse » donné à ce syndrome. Dans les subictères légers, seules les conjonctives prennent cette coloration.

— couleur brun acajou des urines.

— les selles, par contre, décolorées par le processus inverse, sont comparées à du « mastic ».

Cette imprégnation se traduit également avec plus ou moins d'intensité par des signes d'intoxication cholalémique : asthénie, bradycardie, prurit, etc... Par la rétention aussi du cholesterol et une concrétion de celui-ci à la commissure des

paupières, par exemple sous la forme de « xanthelasma ».

b) ce syndrome est tellement typique qu'il élimine d'emblée tous les *faux ictères ou teints jaunes :* des anémiques, dont un examen hématologique, fait le diagnostic plus précis, du teint bronzé de la maladie d'Addison, des colorations médicamenteuses : Santonine-Pyramidon, des simulations par « ictères picriques », dans lesquels le laboratoire est formel.

c) Où commence le problème, et il est important, c'est dans la *recherche de la variété de l'ictère* qui relève classiquement de trois mécanismes :

1) l'atteinte par un facteur toxique ou infectieux de la cellule hépatique ou *ictère par hépatite.*

2) la dérivation des composés de la bile par suite d'un obstacle à leur évacuation normale par les voies biliaires *ou ictère par retention.*

3) plus rarement la destruction excessive des hematies, libérant l'hemoglobine source de pigments biliaires ou *ictère hémolytique.* Ce dernier ne nous retiendra pas : il s'agit en effet d'une maladie bien spéciale, plus une anémie qu'un ictère, évoluant de façon chronique par poussées ictériques avec deglobulisation et splenomegalie douloureuse.

Il reste donc essentiel de différencier un ictère toxi-infectieux, conséquence d'une hépatique et un ictère par retention dû à un obstacle à l'écoulement de la bile: Il faut, d'ailleurs, reconnaître que cela est encore bien souvent facile par la simple clinique.

a) *Les ictères toxi-infectieux* se distinguent rapidement :

1) par leurs caractères généraux :

— début en général brusque en quelques heures ou quelques jours.

— ictère franc des téguments et des muqueuses avec coloration des urines, diminuées de volume, et des selles plus ou moins colorées, quelquefois hypercolorées. On trouve moins régulièrement un pouls lent, du prurit, et un foie légèrement augmenté de volume.

— Evolution aiguë et courte vers la guérison spontanée ou la mort rapide.

2) Dans leurs modalités classiques :

— L'ictère catarrhal débute par un état saburrhal des voies digestives : nausées, anorexie, diarrhée, constipation, etc..., et évolue en quelques semaines vers une guérison complète.

— L'ictère infectieux bénin débute par un état infectieux, grippal : fièvre, frissons, courbatures, état saburrhal. La fièvre se maintient aux environs de 39° et se termine aussi rapidement par la guérison après une débacle urinaire.

— Enfin, l'ictère grave, dont le début est semblable aux précédents, mais dans lequel dominent rapidement les signes toxiques : prurit, bradycardie, troubles nerveux, ainsi que les hémorragies. L'évolution est également rapide, mais se fait irrémédiablement vers la mort.

b) *Les ictères par retention* sont typiques eux aussi, par :

1) leurs caractères généraux :

— des antécédents plus ou moins anciens, en général très importants.

— le début variable, généralement progressif.

— l'ictère plus franc que dans les précédents, les selles franchement décolorées.

— l'évolution chronique qui n'a aucune tendance spontanée à la guérison.

2) Dans leurs modalités classiques :

— L'ictère lithiasique : il est précédé d'un long passé calculeux mis en évidence par l'interrogatoire et les crises de coliques hépatiques. Brusquement apparaît l'ictère qui évolue par poussées irrégulières avec douleurs et fièvre, avec des selles décolorées, recolorées, panachées. Le point de Murphy est en général douloureux.

— Dans le cancer, sans antécédents hépatiques mais avec un état général s'aggravant rapidement, se déclare un ictère lentement mais inexorablement progressif, qui fonce rapidement et dont les signes sont de plus en plus nets : décoloration des selles, prurit, mais pas de fièvre. A la palpation on sent le fond de la vésicule dilatée, peu douloureuse selon la loi de COURVOISIER et TERRIER. L'évolution progressive se fait vers la cachexie et la mort.

Cet ordre schématique est fort heureusement observé dans la plupart des cas et le diagnostic est déjà fait au lit du malade, mais la nature complique parfois les choses, et c'est ainsi qu'il est quelquefois très difficile de se faire une opinion rapide.

II. — Les Difficultés du Diagnostic :

La clinique, même minutieuse, est donc quelquefois défaillante, lorsqu'un signe des plus typiques manque et qu'un symptôme inhabituel détruit le schéma classique.

a) *C'est le cas, par exemple, de l'ictère catarrhal prolongé,* parfaitement décrit par Dieulafoy. L'ictère se présente comme un ictère catarrhal banal, mais se prolonge plusieurs mois. On ne retrouve rien dans les antécédents, on n'a pas assisté à la phase pré ictérique. Le foie peut être augmenté de volume par réaction hépatique. Si le tubage ne ramène pas de bile, on pense à un ictère retentionnel.

Egalement, *un ictère lithiasique à allure infectieuse* peut en imposer pour un ictère infectieux. Les antécédents lithiasiques peuvent ne pas être nets. Une infection secondaire ou réactionnelle égare le diagnostic. C'est le problème souvent posé de l'hépatite par cholostase.

b) *Il faut donc dans de telles circonstances faire appel au laboratoire ;* quels sont les renseignements qu'il peut nous fournir ?

Par des tubages duodénaux, s'il le faut plusieurs fois répétés, on doit retirer une bile plus ou moins abondante, plus ou moins transformée, dans les hépatites. Or, il arrive que l'on ne retire rien probablement par retention due à un œdème inflammatoire des voies biliaires.

Par contre, dans les retentions on ne devrait rien retirer, mais lors d'une lithiase avec des poussées irrégulières on peut observer des décharges biliaires quelquefois même déclanchées par le simple tubage.

La Radio, par des produits de contraste, devrait donner une vue nette de l'arbre biliaire. Or, les calculs opaques à une radio, sans préparation, sont rares, les autres seraient rendus visibles par contraste, mais les produits ingérés seraient dangereux pour un ictérique. La règle est de s'en abstenir.

c) Il paraît donc clairement que, dans quelques cas extrêmement difficiles à classer, *le clinicien, par ses seules investigations, ne peut faire le diagnostic de variété. Or, ce diagnostic est absolument capital,* car la conduite thérapeutique est toute différente suivant le cas. L'ictère par hépatite est en effet justiciable de moyens purement médicaux et toute aggression chirurgicale risque d'être funeste. L'ictère retentionnel, par contre, quelle qu'en soit en général l'étiologie, bénéficie d'une intervention, fut-elle seulement paliative par dérivation du courant biliaire. Plus cette intervention sera précoce, mieux elle sera supportée par le malade. Ainsi que l'a dit Chauffard : « Pas moins d'un mois, ce qui me paraît être la durée d'observation habituellement nécessaire pour poser le diagnostic, et pas plus de trois mois, limite moyenne de la période de tolérance relative ».

Cette insuffisance de la clinique et du laboratoire dans quelques cas, fort heureusement les moins nombreux, explique l'*acharnement des recherches consacrées à l'exploration biologique des fonctions hépatiques.* L'ictère, par hépatite, doit en effet s'accompagner de signes d'insuffisance fonctionnelle du foie alors que la rétention doit respecter l'intégrité du parenchyme.

B. L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

I. — Les Méthodes courantes :

L'exploration des fonctions hépatiques, important chapitre de la pathologie, serait si l'on peut parler ainsi une dissection de chacune de ces fonctions, par la mise en marche de chacune d'elle indépendamment des autres. L'image est un peu forcée mais donne déjà une idée de ce que l'on a voulu obtenir de la plupart des méthodes que nous allons passer en revue. Elles sont fort nombreuses et il a bien fallu les classer. Le plus habituellement on les trouve groupées d'après les fonctions qu'elles explorent, telles que : fonction glycogénique, uréoprotéique, biliaire, vasculo sanguine ; schéma commode et didactique mais artificiel.

Les différentes méthodes présentent plus d'analogies entre elles suivant les procédés employés, et c'est dans cet ordre que nous les présenterons.

a) Les plus simples en apparence semblent être les *dosages,* qui consistent à rechercher dans les liquides organiques le taux des substances dans la formation desquelles intervient le foie.

C'est ainsi que l'on a dosé les éléments de la bile dans le sang, dans l'urine ou dans le liquide duodénal ; étudié la perturbation des divers métabolismes : protides (rapport de Maillard), azote résiduel, amino acidémie, globulines, rapport sé-

rine globuline) lipides (lipemie, cholesterol total, libre et estérifié), glucides (glycémie, glycosurie). On a recherché les troubles de la fonction « vasculo sanguine » en étudiant les temps de saignement et de coagulation, en dosant le fibrinogène, le calcium, la prothrombine. On a dosé, enfin, les phosphatases alcalines du sérum.

Mais souvent difficiles ces dosages donnent des résultats très différents suivant les méthodes employées. Les taux physiologiques, eux-mêmes, ne sont pas toujours nettement établis et l'on est souvent embarrassé pour apprécier la vraie valeur d'un chiffre.

b) *Les épreuves* qui plairaient davantage à un esprit méthodique, ont pour but d'étudier le passage à travers le foie de substances qui devraient être électivement excrétées ou retenues par cet organe.

On a donc essayé de se rendre compte de la perméabilité de cet emonctoire en administrant des produits tels que le rose bengale, le rouge congo, la santonine, le glucose, le galactose, le benzoate de soude, la bromsulfaléïne.

La possibilité de doser ces substances, avant et après passage à travers le foie, présentait une réelle valeur. Mais pour si précis que soient les dosages, l'intestin à l'entrée et le rein à la sortie peuvent prélever dans certaines circonstances leur droit de passage. Il faut reconnaître également que la séparation des différentes fonctions pour chaque produit déterminé est très artificielle. De même fixer du rose bengale, de la phtaleine ou faire la synthèse de l'acide hippurique à partir du benzoate de soude, ne sont pas des fonctions

habituelles du foie. Cette « exploration fonctionnelle » nous amène donc, finalement, à forcer la nature et à créer de toutes pièces des fonctions que le foie n'est jamais appelé à remplir.

c) Par contre, les *réactions sérologiques,* bien qu'encore mystérieuses, frappent par leur simplicité. Elles consistent en effet à déceler, dans l'équilibre humoral, une perturbation dont la nature intime reste mal connue, mais que l'on impute empiriquement à l'insuffisance hépatique.

De découverte en général plus récente, elles sont encore mal connues et pas toujours couramment utilisées ; telles les réactions de Weltman, de Takata-Ara, de Hanger à la « céphaline cholestérol », de Gray à l'or colloïdal, de Mac Lagan ou Thymol test, dernière née et qui sera la base de notre travail.

Ces réactions sont très sensibles et, il faut l'avouer, souvent peu spécifiques. Il est, en effet, difficile de préciser la part qui revient au foie dans l'état humoral décelé. Par contre, la réaction est facile à lire, en général rapide et peu pénible pour le malade.

II. — Épreuves préconisées dans les ictères :

Cette énumération, peut être un peu longue, nous permet de juger de la multiplicité des moyens et de l'intérêt très inégal qu'ils présentent. Leur nombre nous fait également présumer de l'imperfection de chacun d'eux.

Du point de vue qui nous intéresse, le diagnostic des ictères, la plupart des auteurs accordent

une valeur certaine à quelques-uns d'entre eux. sur lesquels nous donnerons quelques détails.

a) Parmi les dosages, les résultats les plus satisfaisants ont été obtenus *du dosage de la cholinesterase,* ferment capable d'hydrauliser les esters de la choline, acetylcholine par exemple, pour régénérer la choline et libérer l'acide acétique.

On hydraulise donc de l'acétyl choline par du serum de malade et l'on obtient une production d'acide acétique. On dose celui-ci soit en mesurant le volume de cO^2 qu'il dégage en présence de bicarbonate de soude «Méthode manométrique », soit en le titrant par une solution de NaOH : N/100, en présence d'indicateurs colorés « Méthode chimique ». Le nombre de centicubes de la solution nécessaire pour neutraliser l'acide acétique, donne l'activité cholinesterasique du serum. Les chiffres normaux se situent entre 4 et 6 cc.

Ce dosage est intéressant dans les ictères, le chiffre étant inférieur à 3 cc. dans les ictères par atteinte hépatique et restant supérieurs à 3 cc. dans les ictères par rétention. Cette baisse est proportionnelle au degré d'atteinte hépatique et peut se voir dans les ictères par rétention avec atteinte hépatique ou cancer avancé, sérieuse indication pour les chirurgiens.

Ces résultats seraient donc intéressants si la méthode ne manquait de spécificité : un simple état de dénutrition suffit, en effet, à faire baisser le taux de la cholinesterase.

b) Très intéressant également le *rapport cholesterol cholesterol esterifié,* dans le métabolisme desquels le foie joue deux rôles importants. Le cholesterol sanguin est éliminé par la bile, une partie du cholesterol est transformé en ester. On étudie alors le rapport *cholestérol esterifié/cholesterol total,* qui a pour chiffre normal :

$$\frac{\text{1 gr. 30 à 1 gr. 50}}{\text{2 gr. à 2 gr. 50}} = 0.60 \text{ à } 0.75$$

La plupart des auteurs ayant utilisé la méthode, sont d'accord sur le fait que dans les atteintes du parenchyme hépatique le rapport baisse par diminution du taux du cholesterol esterifié. Dans les ictères rétentionnels les deux fractions baissent également, et le rapport reste normal. Si l'atteinte hépatique est importante, le taux des deux fractions baisse, mais le numérateur plus que le dénominateur et le rapport est abaissé.

Bien que ces dosages soient relativement faciles pour un laboratoire équipé, ils n'en sont pas moins longs et minutieux. La digitonine nécessaire au dosage est un produit encore rare.

c) Deux épreuves seulement nous ont paru satisfaisantes ; l'une bien mise en valeur par Fiessinger et Chabrol, la *galactosurie provoquée,* explore la fonction glycogénique du foie.

Le malade étant à jeun et au lit pour 24 heures, on lui fait prendre, à 8 heures, 40 grammes de galactose pur et on recueille les urines à 10 heures, 12 heures, 18 heures, 8 heures. On surveille toute la journée son alimentation et sa boisson, facteur important dans l'élimination du galactose.

La concentration est normalement importante dans le premier et le deuxième échantillon et nulle dans les suivants. Dans un ictère catarrhal à son extrême début, la concentration est beaucoup plus importante dans le premier échantillon. Cette concentration redevient normale au fur et à mesure que l'ictère évolue vers la guérison. Dans les ictères graves la concentration reste élevée tout au long de la maladie. Par contre, dans les ictères retentionnels, elle reste normale.

Cette épreuve a l'inconvénient d'être assez pénible pour le malade fatigué : on a fréquemment observé des vomissements après l'ingestion du galactose. Elle exige quatre prises d'urine et quatre dosages. Elle est également liée à l'élimination hydrique dans laquelle le foie a une part importante qui vient renforcer l'épreuve, mais dans laquelle, également, le rein prend une grosse importance. On n'est jamais à l'abri d'une lésion de celui-ci : par exemple dans les hépatites toxiques. L'intestin, lui-même, peut opposer une barrière à l'assimilation du galactose.

d) *L'épreuve à la Brome sulfone phtaleïne* explore la « fonction chromagogue » du foie. Elle dérive de l'épreuve à la phénol phtaleïne tétrachlorée préconisée dès 1913, par Abel et Rowntree et jouit actuellement d'une certaine vogue aux Etats Unis.

Le colorant injecté par voie intra-veineuse est excrété par le foie. Les premiers auteurs le recherchaient dans les selles ou par tubage duodenal. Pour éviter les causes d'erreur dues au transit digestif, Sanford et Rosenthal eurent l'idée d'étudier, plutôt que l'excrétion hépatique, l'épuration

sanguine : cette importante modification, et la substitution d'un produit bromé mieux toléré au produit chloré, ont conduit à la technique actuelle.

Le colorant utilisé est le phénol-brome phtaleïne sulfonate de sodium. Il est injecté par voie intraveineuse à raison de 2 mmgrs par kilog. de poids (dose classique) ou de 5 mmgrs (dose qui semble permettre une analyse plus sensible).

Avec la dose de 2 mmgrs par kilog., l'épuration du sang est rapide : au bout de 3 minutes, il ne reste que 10 à 15 % du colorant, au bout de 5 minutes, 6 à 10 %, au bout de 15 minutes, 2 à 6 % et, après une demie heure, à peine des traces.

On effectue une série de prises de sang au bras opposé pour éviter toute erreur due à la stagnation du colorant dans la veine d'injection. En pratique, deux explorations suffisent : la première au bout de 5 à 15 minutes, la seconde au bout de 30 minutes. Normalement, cette dernière ne doit pas déceler de colorant. Avec la dose forte (5 mmgr. par kilog.), l'épuration est plus lente, mais il ne doit pas rester au bout d'une demi heure plus de 10 % du produit dans le sang.

Le dosage se fait par colorimétrie, par comparaison avec une échelle étalon de 8 tubes, après adjonction au serum de une à deux gouttes de soude à 5 %.

Cette méthode est élégante et donnerait d'assez bons résultats. Cependant, on peut avec Fiessinger et Longchamp, lui reprocher du point de vue théorique de n'être pas suffisamment spécifique. En effet, l'épuration sanguine du colorant n'est pas exclusivement le fait de l'émonctoire hépati-

que, le rein intervient également. Par ailleurs, il semble bien que le foie capte la brome sulfaleïne par ses cellules de KUPFER et, qu'en fait, l'ensemble du tissu reticulo-endothélial dispersé dans l'organisme intervienne dans l'épreuve. En outre, du point de vue pratique, cette épreuve impose au malade au moins trois ponctions veineuses en une demie heure.

e) Les réactions sérologiques, en général plus sensibles, ne sont pas assujeties à des dosages difficiles et à une préparation spéciale du malade. Elles sont simples et, par ce fait, intéressent au premeir chef le Praticien. *Celle de* HANGER mérite d'être mentionnée. C'est par hasard que HANGER remarqua que le serum de malades atteints d'insuffisance hépatique, floculait en présence d'un antigène (céphalin cholesterol), extrait du cerveau de brebis.

Cet antigène en solution dans de l'éther anesthésique se conserve facilement à la glacière. 1 cc. de cette solution additionné de 35 cc. d'eau distillée portée à l'ébulition et réduite à 30 cc. fournit le réactif. On mélange 4 cc. de serum physiologique, 0,2 cc. de serum du malade, 1 cc. de réactif et l'on évalue le trouble au bout de 24 à 48 heures. On le note 0, +, ++, +++, ++++.

La réaction est très sensible dans les atteintes hépatiques : en particulier dans les ictères toxi infectieux elle est fortement altérée. La floculation, par contre, est faible dans les ictères par retention. Cette réaction présente l'avantage de suivre l'évolution de la maladie.

Par contre, sa sensibilité la rend assez peu spécifique et bien des sujets normaux l'ont fortement

positive, ainsi que des lithiasiques. La préparation du réactif est très délicate et compliquée et peut être la cause de nombreuses erreurs : c'est là du point de vue pratique un inconvénient majeur.

III. — Conclusion :

A la lumière de cette vue d'ensemble, on comprend l'embarras dans lequel on se trouve quand il faut choisir l'une de ces méthodes. Les plus simples ne sont pas sensibles, les plus sensibles ne sont pas spécifiques, les plus spécifiques sont compliquées. Chaque méthode, explorant une fonction déterminée de la cellule hépatique, certains auteurs ont préconisé ce qu'ils ont appelé une batterie de test. Ainsi, plusieurs explorations de fonctions différentes donneraient une vue d'ensemble du fonctionnement du foie. Le procédé est excellent en principe, mais n'est pas possible dans la grande majorité des cas, nécessitant un laboratoire bien outillé et beaucoup de temps.

C. LA REACTION DE MAC LAGAN

Cette longue liste de critiques serait inutile si nous n'avions pour but de proposer une méthode présentant de grosses qualités. Le principal reproche fait à la plupart de ces épreuves serait certainement la difficulté que présentent leurs techniques. Nous avons été amenés à nous intéresser de ce fait à la réaction de Mac Lagan (21). Elle est en effet très simple dans sa réalisation pratique.

I. — Rappel Historique :

La découverte de la réaction au thymol est encore récente. C'est, en effet, en 1944 que, d'une manière tout à fait empirique, Mac Lagan, utilisant le thymol comme antiseptique au cours de travaux sur la réaction à l'or colloïdal de Gray, s'aperçut de la propriété qu'avait ce produit de provoquer la floculation de certains sérums, provenant de malades atteints d'insuffisance hépatique.

L'étude d'un certain nombre de malades le convainquit de l'intérêt de sa découverte et l'engagea à la faire connaître. La réaction fut bientôt utilisée dans les divers pays de culture anglo-saxonne, puis diffusa en Europe. Mais ce n'est qu'en 1947 qu'elle fut connue en France, grâce à Servantie (28), de Bordeaux. Au cours de la même année, Justin Besançon (2), Fauvert, Barbier et Klotz, de Paris, Vincent (37), et ses collaborateurs de Toulouse, publièrent quelques résultats confirmant l'intérêt de la méthode.

II. — Bases Biologiques :

Mac Lagan, lui-même, puis Recant, Chargaff et Hanger, enfin Kunkel et Hoagland se sont penchés sur le secret de la réaction pour essayer d'en élucider le mécanisme chimique. Bien que le pourquoi des troubles sanguins mis en évidence par la réaction ne soit pas encore éclairci, ils ont par leurs travaux, précisé la part revenant aux divers composants du sérum dans le conflit qui provoque la floculation.

a) *Analyse électrophorétique :*

Il faut, tout d'abord, semble-t-il, évoquer les travaux de Luetcher, sur *l'analyse électrophorétique des protéïnes sériques,* qui sont à la base de la floculation. Placées dans un champ électrique constant et dans un solvant identique, les protéïnes différentes se déplacent à une vitesse différente. Cette mobilité est inversement proportionnelle à la grosseur de la molecule protéïnique. C'est ainsi que l'on a pu obtenir, dans des solutions des couches successives de protéïne différentes ou fractions protéïniques. Des images photographiques donnant des courbes festonnées indiquent les fractions et leurs divisions en sous groupes. Elles donnent également la proportion de chacune d'elles. On a pu ainsi isoler une fraction albumine la plus mobile et des fractions α β et γ globulines, chacune d'elle divisée en sous-groupes.

On a pu étudier séparément chaque fraction, par précipitation des protéïnes par l'alcool. Gray et Baron ont obtenus des résultats fort intéressants dans les cas d'insuffisance hépatique. Ils ont remarqué dans les ictères toxi-infectieux une augmentation quelquefois considérable des γ glo-

bulines et souvent des β globulines. Les α globulines sont, par contre, normales et la sérum-albumine légèrement abaissée. Il en serait de même dans les cirrhoses. Ils opposent à ces résultats ceux obtenus dans les ictères lithiasiques : les différentes fractions restent sensiblement normales jusqu'à un stade assez avancé de la maladie. Il semble donc que dans l'atteinte hépatique la fraction γ globuline soit nettement augmentée.

S'aidant également de l'électrophorèse, les chercheurs anglo-saxons ont étudié les modalités de la réaction au thymol et se sont efforcés de définir la part prise par chacune des fractions protéïniques dans la floculation. Ils se sont astreints à une expérimentation longue et difficile qui est pour nous pleine d'intérêt.

b. *Rôle des lipides :*

Les premières expériences faites par Recant, Chargaff et Hanger mettent en évidence les relations existant entre la réaction au thymol et les *lipides du sérum*. Dans une première expérience, ils extraient les lipides d'un serum qui présente une réaction positive. La réaction sur le serum, ainsi délipidé, devient négative. Par nouvelle addition de lipides à ce serum, la floculation se produit à nouveau.

Dans leur deuxième expérience, ils ajoutent à un serum ayant une réaction négative une solution claire de lipides à des taux différents : ils n'obtiennent pas de floculation. Par contre, cette même addition de lipides à un sérum à réaction déjà positive donne des floculations d'autant plus importantes que le taux des lipides ajoutés est plus élevé.

On peut déduire de ces deux expériences que les lipides du sérum sont nécessaires à la floculation et que l'intensité de celle-ci est proportionnelle aux taux de ceux-là. Les lipides, cependant, ne sont pas suffisants pour provoquer la floculation. Celle-ci ne serait autre chose qu'une dislocation physique de l'émulsion des lipides : une augmentation de la dimension des particules de graisse. On explique ainsi les réactions fortement positives obtenues avec des sérums de néphroses lipoïdiques par exemple sans qu'il y ait atteinte hépatique.

c) *Rôle des protéïnes :*

Mac Lagan, par l'analyse du précipité, a trouvé qu'il était représenté par 40 % de proteïnes qui devaient être probablement *des γ globulines*. Hanger ayant repris la question n'a cependant jamais pu rendre positif un serum normal par adjonction de γ globulines.

Kunkel et Hoagland améliorèrent les procédés d'extraction des lipides, génants dans l'étude des proteines, et obtinrent des résultats plus satisfaisants. Par électrophorèse du précipité privé de lipides et en solution claire ils ont constaté que les protéïnes qui le constituaient étaient surtout des γ globulines et des β globulines. Dans une première expérience, ils ajoutent à un sérum normal des γ globulines et dans quelques cas seulement ils obtiennet une réaction positive, à condition que ce sérum contienne des lipides. Dans leur deuxième expérience, par extraction des γ globulines d'un sérum qui flocule fortement, la réaction devient négative. La fraction γ globuline serait donc nécessaire à la floculation, mais elle n'est pas suffisante, les lipides eux aussi sont né-

cessaires. La présence des β globulines trouvées dans le précipité serait expliquée par le fait que ce sont celles-ci qui ont la plus forte teneur en lipides.

Ces auteurs ont confronté les résultats de leurs recherches avec les données de la clinique. Ils ont montré que pendant la durée d'un ictère catarrhal, le taux des lipides évoluait parallèlement à l'intensité du trouble de la réaction et que après la fin de l'ictère, c'était le taux des γ globulines qui évoluait parallèlement au trouble de la réaction. Nous verrons en effet par quelques-unes de nos observations que le trouble est très précoce dans un ictère toxi-infectieux : il serait alors dû aux lipides. Nous avons constaté également que la réaction restait parfois longtemps troublée après la guérison : le taux élevé de γ globulines en serait la raison.

III. — Technique.

Ainsi, du point de vue théorique, le secret de la floculation n'est pas tout à fait connu mais du point de vue pratique, la recherche de ce trouble sur un sérum est très simple. Les seules précautions à prendre résident dans la *préparation du réactif.*

Celui-ci, d'après les données de Mac Lagan, est une solution saturée de Thymol à un pH optimum de 7,8. Pour maintenir ce pH, on tamponne la solution par du véronal et du véronal sodique.

En voici la composition :

Véronal	1 gr. 38
Véronal sodique . . .	1 gr. 02
Thymol	3 gr.
Eau distillée	500 cc.

Dans un flacon très propre on mesure 500 cc. d'eau distillée. On fait dissoudre 1 gr. 38 de Véronal et 1 gr. 02 de Véronal sodique. Puis, on ajoute 3 gr. de Thymol puvlérisé, ce qui doit, en principe, saturer la solution. On fait chauffer lentement et, dès les premières bulles indiquant l'ébullition, on laisse tomber dans la solution un cristal de Thymol ; ceci afin de parfaire la saturation.

On laisse refroidir lentement et reposer vingt-quatre heures à une température de 20°. Puis on filtre pour éliminer l'excès de Thymol surnageant et la solution peut être utilisée. Elle ne doit pas être trop vieille : on ne doit pas l'utiliser en principe après un mois. Il faut la conserver dans un bocal hermétiquement clos afin d'éviter son oxydation. Toutes ces précautions sont nécessaires ; on a signalé en effet que le réactif était fréquemment troublé sans pouvoir en préciser la cause.

On prélève le sérum du malade à jeun, directement dans un tube à l'aide d'une aiguille à prise de sang, sans seringue, afin d'éviter l'hémolyse de quelques hématies qui pourrait fausser les résultats. Après coagulation, on centrifuge le sérum.

Nous allons faire la réaction sur ce sérum en général limpide. On ajoute au réactif 1 60^{mm} de son volume de sérum. Dans 6 cc. de solution, nous diluons 1/10^{mc} de cc. de sérum. On laisse reposer une demie heure et l'on peut alors apprécier l'opacité du trouble obtenu.

Lecture : Cette opacité s'établira par comparaison avec des opacités définies par vision directe ou à l'aide d'appareils. Dans les méthodes les plus simples à vision directe, on compare le trouble à des séries de tubes d'opacité croissante bien définie : gammes ou échelles, utilisées pour le dosage nephelemétrique de l'albumine.

Mac Lagan utilisa la *gamme de* Kingsbury, très employée par les anglo-saxons. L'opacité est donnée par une suspension de Formazine (mélange en quantités égales de sulfate d'hydrazine à 1 % et d'examétylène tétramine à 10 % dans un gel de gélatine solidifiée par le Formol. Cette échelle est étalonnée pour correspondre à des opacités de solutions albumineuses à 0,01 - 0,02 - 0,03 - 0,10 %, précipitées par une solution d'acide sulfosalicylique à 3 %. L'Unité Mac Lagan de la réaction au thymol correspond au trouble du tube 0,01 %.

En France on utilise plus fréquemment *la gamme de Mestrezat,* opacités obtenues en précipitant une solution d'albumine de blanc d'œuf au 1/1.000me par 4 gouttes d'acide trichloracétique au 1/3. On peut la préparer à chaud, 5 minutes au bain-marie, ou à froid au bout de 4 jours. Les opacités ne sont pas les mêmes. La gamme à froid est la plus courante : elle donne des opacités correspondant à une solution albumineuse à 0,01 - 0,02 - 0,10 %, etc..., précipitée par de l'acide trichloracétique à 30 %.

Cette gamme n'est pas équivalente en opacité à celle de Kingsbury. Le liquide albumineux à doser est plus dilué par le réactif dans la gamme Kingsbury, et pour des taux identiques d'albumine on a des troubles plus légers. Ainsi, d'après les travaux de Vincent, (38) le trouble 0,10 p. 1.000 de la gamme Mestrezat à chaud ou 0,15 p. 1.000 à froid équivaut a utrouble 0,36 p. 1.000 de la gamme Kingsbury ou 3,6 Unités Mac Lagan.

Le trouble peut être également apprécié à l'aide du *photomètre de Vernes* qui permet de comparer par un système optique l'opacité de la réaction à des opacités croissantes définies en degrés

Vernes. Une unité Mac Lagan égalerait 8 degrés Vernes.

Nous avons, dans nos travaux, préféré, pour fixer le trouble obtenu, *l'électrophotomètre de Meunier*. Il permet la lecture directe, sur un tambour gradué, de la comparaison entre un éclairage défini et le même éclairage passant à travers une épaisseur de un centimètre de solution. La comparaison faite à l'aide de cellules photoélectriques et enregistrée au galvanomètre par retour au zéro a le gros avantage, outre sa sensibilité, de donner un résultat objectif, contrairement aux méthodes précédentes. D'après les chiffres que nous avons obtenus, l'unité Mac Lagan correspondrait à peu près à 20° de l'électrophotomètre Meunier.

Afin d'éviter les erreurs qui pourraient provenir de l'opacité naturelle du sérum, faible quand il est normal, plus importante par exemple par surcharge de bile ou hémolyse, nous avons préparé une solution témoin. Nous utilisons dans ce but une solution tampon au Véronal-Véronal sodique, dans les proportions indiquées pour le réactif, mais sans Thymol. La réaction comprend alors deux solutions de sérum au 1/60^{me} : l'une au réactif Thymol, l'autre à la solution témoin, et deux lectures. La première lecture nous donne l'opacité du témoin que nous déduisons de l'opacité obtenue au Thymol. La différence nous donne alors l'opacité exacte due uniquement à la floculation du Thymol. Ainsi le sérum surchargé de bile d'un ictérique nous donnera à la solution témoin le chiffre 80, à la solution Thymol le chiffre 100. La réaction de Mac Lagan = 20, donc normale. Dans un cas d'hépatite le sérum clair donnera le chiffre 20 au témoin et 100 au Thymol, le

Mac Lagan égalera 80, il sera altéré. Les deux sérums auraient paru pathologiques si l'on n'avait pas utilisé le témoin.

Taux normal : Après avoir pratiqué dans de telles conditions l'épreuve de Mac Lagan sur plus de 600 sérums, nous avons pu vérifier que pour des sujets normaux les chiffres sont inférieurs à 50, alors que chez les insuffisants hépatiques, ils peuvent atteindre 100, 200, jusqu'à 400. La marge d'incertitude pour les valeurs moyennes n'excède cependant pas 50 à 70.

Pour permettre l'interprétation de la réaction par les différentes méthodes nous allons donner les chiffres limites au-dessous desquels la réaction est négative, au-dessus desquels elle est considérée comme positive : 3 unités Mac Lagan, 0,30 p. 1.000 gamme Kingsbury, 0,10 p. 1.000 ou 0,15 p. 1.000 échelle Mestrezat à chaud ou à froid, 24° Vernes, 50° Electrophotomètre Meunier.

Cette épreuve n'a nécessité qu'une prise de sang pour le malade et pour le laboratoire une simple lecture après attente d'une demie heure. Elle est à la portée de tous les laboratoires et rapide. Est-elle suffisamment sensible et spécifique pour que les valeurs obtenues puissent être prises en considération ? Nous espérons le démontrer dans le cas particulier des ictères, par l'exposé de quelques observations.

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

Sur le nombre important des malades pours lesquels nous avons pratiqué des examens, quelques-uns seulement nous intéressent ici : ceux qui présentaient un ictère clinique. La différence anatomique et clinique indiscutable entre les deux groupes les plus importants : ictères par rétention et ictères par hépatite, nous permettra en effet, dans un premier temps, d'étalonner, si l'on peut dire, la sensibilité et surtout la spécificité de la réaction. Dans une deuxième série d'observations nous nous efforcerons de démontrer l'intérêt qu'elle présente dans les cas cliniquement litigieux.

A) — ICTERES PAR RETENTION INDISCUTABLES :

Dans un premier groupe, nous allons réunir les faits observés chez certains malades présentant un ictère par rétention reconnu par la clinique. Le début est généralement progressif, l'ictère franc, les selles franchement décolorées, les tubages sont négatifs.

L'épreuve de Mac Lagan reste normale.

L'obstacle est anatomiquement constaté.

Nous grouperons ensemble les ictères lithiasiques, avec un passé de coliques hépatiques, alternance d'agrgavation et d'amélioration, et les ictères par cancer s'aggravant progressivement.

I. — Rétention d'origine lithiasique :

OBSERVATION N° 1. — Mme P..., 40 ans

Antécédents : La malade a présenté, en 1937, une première crise douloureuse étiquetée colique hépatique. En 1939, à l'occasion d'une grossesse, on lui découvre de l'albumine, de l'urée une glycémie élevée et de l'hypertension artérielle avec amaurose.

En septembre 1947, nouvelle colique hépatique qui se renouvelle en décembre de la même année.

Le 10 janvier 1948, se déclare un ictère franc avec des selles décolorées et des urines brunes. La malade reste apyrétique. Le 2 février, l'ictère diminue d'intensité, mais les urines restent hypercolorées et la température s'élève jusqu'à 38°.

Elle entre dans le Service du Professeur Roques le 24 mars 1948. Les téguments et les muqueuses sont colorés en jaune. Elle a des hémorragies (Purpura, epistaxis, règles plus abondantes). Le foie dépasse de deux doigts le rebord costal droit mais n'est pas douloureux.

La réaction de Mac Lagan *pratiquée alors* = 25, *reste normale.*

La radiographie avec produit de contraste ne signale pas la présence de calcul, mais la vésicule n'est pas imprégnée. Le tubage pratiqué à cette époque ne ramène pas de bile B.

Le 6 avril la fièvre s'élève jusqu'à 39° 5. La pénicillinothérapie ne procure aucune amélioration.

Dirigée sur un Service de chirurgie, on patique une cholécystostomie avec ablation de calculs vésiculaires.

Peu de temps après, l'état de la malade s'améliore.

Il s'agissait de rétention lithiasique avec un Mac Lagan *normal, améliorée par l'intervention.*

OBSERVATION N° 2. — M. A...

Le début de ses crises remonte à une dizaine d'années, elles se produisent à intervalles variables et semblent se rapprocher depuis quelque temps.

Il s'agit de vives douleurs siégeant sous le rebord costal droit et s'irradiant vers l'épaule droite durant 2 à 5 jours, avec des paroxysmes s'accompagnant de fièvre oscillante et de poussées ictériques.

Le 8 avril, le malade se présente à la *consultation du* Professeur Darnaud.

A l'examen, le malade est atteint d'un ictère modéré. Il se plaint d'une grande asthénie et d'un point douloureux persistant au niveau de la vésicule. (La dernière crise date de 8 jours). L'abdomen dans son ensemble est souple, mais il existe un empâtement très douloureux de la région vésiculaire.

La réaction de Mac Lagan = 62 *est à peine altérée.*

Le diagnostic de cholécystite d'origine probablement lithiasique ,avec léger retentissement hépatique est porté.

Dans ces conditions, une simple cholécystostomie de dérivation est pratiquée. L'amélioration est rapide ainsi que la disparition de l'ictère et la récupération du poids.

C'était une cholécystite lithiasique avec un Mac Lagan *peu altéré et une intervention favorable.*

OBSERVATION N° 3. — M. J..., 63 ans

Le malade se plaint depuis longtemps de troubles digestifs d'origine hépatique avec crises douloureuses du creux épigastrique. On a porté chez lui, il y a déjà quelques années, le diagnostic de cholécystite lithiasique : douleurs vésiculaires périodiques et découverte radiologique de calculs.

En mai 1948, le malade présente une jaunisse franche avec décoloration des selles et urines brunes. Les crises se répètent à intervalles de plus en plus rapprochés avec douleurs épigastriques et quelquefois un clocher thermique. A la palpation, le foie reste normal mais le point de Murphy est sensible.

En juin 1948, un mois et demi après le début de l'ictère, le malade est présenté au Professeur Darnaud qui lui fait pratiquer *une épreuve de* Mac Lagan = 46, *celle-ci reste normale.*

Donc, ictère lithiasique avec Mac Lagan *normal.*

II. — Rétension d'origine néoplasique :

OBSERVATION N° 4. — M. C..., 61 ans

Antécédents : Le malade a présenté à l'âge de 20 ans un ictère franc, sans douleurs hépato-vésiculaires, non fébrile, spontanément résolutif en quinze jours.

La maladie actuelle débute en janvier 1949 par des douleurs épigastriques peu intenses, continues, irradiées vers l'épaule droite. Le malade conserve cependant son appétit, n'a pas de vomissements, mais remarque à plusieurs reprises que ses urines sont rouge vif.

Il entre dans le Service du Professeur Roques *en février* 1949, avec un subictère léger, un épigastre douloureux, un foie augmenté de volume, un abdomen souple et non douloureux, pas de point de Murphy. Le laboratoire indique des pigments et des sels biliaires dans les urines, le tubage duodénal ne ramène pas de bile.

L'épreuve de Mac Lagan = 45 *reste normale.*

L'ictère est de plus en plus marqué sans être très intense. Pas de fièvre, le prurit est discret.

Envoyé dans un Service de Chirurgie, on intervient le 9 avril 1949. *Protocole opératoire :* « Néo secondaire du foie avec nombreux noyaux mtéastatiques des lobes droit et gauche, tête du pancréas hypertrophié. Néo primitif probable du pancréas qui donnait une compression du cholédoque. On fait une cholécystogastrostomie. »

Une amélioration rapide suit l'intervention : l'ictère régresse. Dédédé le 12 juillet 1949.

L'ictère avec un Mac Lagan *normal était dû à une compression par cancer de la tête du pancréas.*

OBSERVATION N° 5. — Mme C..., 41 ans

Antécédents : le 23 avril 1948, la malade accuse soudainement une douleur très violente dans le flanc droit irradiée vers le creux épigastrique, mais n'a pas de nausées, pas de fièvre. Tout rentre dans l'ordre au bout d'une demi heure.

Au début de mai, s'installe rapidement un ictère : téguments jaunes, selles mastic, urines foncées, dégoût pour les corps gras. L'appétit de la malade diminue, elle a des douleurs sous-hépatiques peu intenses mais continues, toujours pas de température. L'ictère persiste ainsi que les douleurs.

Entre dans le Service du Professeur Tapie *le 22 juin* 48, avec des douleurs dans le flanc droit, des troubles digestifs, de l'anorexie, du prurit nocturne, des pétéchies. Les muqueuses et les téguments sont colorés en jaune, le foie augmenté de volume mais pas douloureux. La vésicule n'est ni palpable ni douloureuse.

L'épreuve de Mac Lagan = 14 *n'est pas altérée.*

Laparotomie le 9 juillet dont voici le protocole : « Cancer de la partie verticale de la petite courbure de l'estomac qui envahit le petit épiploon et provoque une sténose des voie sbiliaires. Deux métastases sont perceptibles dans le foie. Aucune intervention n'est possible ». Décédée en septembre 1948.

Un envahissement néoplasique comprimant les voies biliaires donnait un ictère sans altération du Mac Lagan.

OBSERVATION N° 6. — M. G..., 71 ans

Antécédents : En septembre 1948, le malade présente des troubles digestifs : langue pâteuse, nausées, alternance de diarrhée et de constipation. En quelques jours, se déclare un ictère foncé mais capricieux avec un prurit intense, sans douleur de la région hépatique, sans fièvre, qui évolue par succession de rémissions et de reprises.

Entre dans le Service du Professeur Tapie *le 28 octobre* 1948.

On ne note à l'examen aucune douleur, pas de troubles digestifs, si ce n'est une anorexie marquée et un amaigrissement de 15 kilogs en deux mois, pas de fièvre, mais du prurit et un pouls à 60. L'ictère est franc et total (téguments et muqueuses), les urines sont brunes. A la palpation profonde, on trouve une tumeur médiane, très dure, régulière. Le foie est gros avec un bord tranchant.

La réaction de Mac Lagan = 32 *reste normale.*

On fait passer le malade dans un Service chirurgical pour intervention, mais il décède 4 jours après.

A la vérification, on trouve un cancer de la tête du pancréas.

C'était un ictère par compression néoplasique ne perturbant pas le Mac Lagan.

OBSERVATION N° 7. — Mme A..., 62 ans

Le 15 novembre 1948, rapidement, sans antécédents, se déclare un ictère jaune verdâtre. Le prurit est intense, les urines foncées, les selles décolorées. Pas de fièvre, pas de douleur, pas d'anorexie sensible malgré un léger amaigrissement. Pendant quelques jours, une légère rémission encourage la malade. *Elle est vue dans le Service du* Professeur Tapie *le* 17 *décembre* 1948. L'ictère jaune verdâtre est généralisé. On remarque de nombreuses lésions de grattage. La vésicule est à peine palpable, le foie légèrement augmenté de volume, pas de point douloureux.

La réaction de Mac Lagan :

en décembre 48 = 26 n'est pas altérée,
en janvier 49 = 14 encore normale.

Pendant son séjour dans le Service, la malade n'a pas eu de fièvre. Elle est transférée dans un service chirurgical le 21 janvier 1949.

Protocole opératoire : « Grosse vésicule, bile goudron épais. Masse volumineuse de nature imprécise sur le pancréas explique l'obstruction des voies biliaires. On termine par l'abouchement de la vésicule sur l'estomac. »

Dans les jours qui suivent l'ictère regresse et disparaît. L'état général de la malade se rétablit rapidement.

L'ictère par obstruction conservait un Thymol test normal.

OBSERVATION N° 8. — M. D..., 53 ans

Au début de juillet 1948, après un repas, le malade a brusquement des nausées, des vomissements, des douleurs violentes dans l'hypocondre droit. Deux jours après, les téguments se colorent en jaune, les douleurs s'atténuent pour disparaître au bout de huit jours, quand apparaît du prurit, des selles décolorées, un amaigrissement assez net.

Reçu dans le Service du Professeur Lefèbvre, *en août* 1948, le malade présente alors une jaunisse franche, les téguments et les conjonctivites sont colorées, les urines sont claires, le point vésiculaire légèrement douloureux. Le foie est légèrement augmenté de volume.

Le Thymol test = 20, *n'est pas perturbé.*

A la radio pas de calcul visible, mais un cadre duodenal élargi. A l'intervention, on trouve une tumeur de la tête du pancréas et on pratique une dérivation.

L'état général du malade s'améliore rapidement.

Mac Lagan *négatif dans une retention néoplasique.*

OBSERVATION N° 9. — M. B..., 60 ans.

Ce malade présente depuis un mois environ un ictère qui fonce progressivement. Il est adressé au Professeur Darnaud, le 3 mai 1948.

A l'examen, on trouve d'une part une hepatomégalie considérable : foie de 20 cms. dur, assez peu régulier, d'autre part, une tumeur thyroidienne avec adénopathies. Enfin, l'examen radiologique des poumons montre des opacités nodulaires en lacher de ballon.

Il s'agit donc d'un cancer thyroïdien avec diffusion métastatique au niveau du poumon et du foie.

La *réaction de* Mac Lagan = 22 *normale.*

Ictère par retention probablement lié à la compression des voies biliaires par des adenopathies cancéreuses avec Mac Lagan *normal.*

B) — ICTERES PAR HEPATITE INDISCUTABLES :

Nous présenterons dans ce groupe les ictères dus à une atteinte hépatique pour lesquels la clinique a permis de faire le diagnostic. Ils ont présenté un début brutal, par catarrhe digestif et quelquefois de la fièvre — un ictère moins franc que les précédents.

La réaction de Mac Lagan est toujours très altérée.

L'évolution se fait assez rapidement vers la guérison ou la mort. Nous verrons quelques ictères catarrhaux, toxi-infectieux et un ictère grave.

I. — Ictères catarrhaux :

OBSERVATION N° 10. — M. C...

Le malade est venu à *la consultation du* Professeur Darnaud, pour ictère à début rapidement progressif, après une période de troubles digestifs pénibles. L'ictère est franc, sans fièvre, présentant tous les caractères de l'ictère catarrhal.

La réaction de Mac Lagan = 262 *fortement perturbée.*

L'évolution se fait normalement vers la résolution en une huitaine de jours.

Il s'agissait d'un ictère catarrhal à Mac Lagan *très élevé.*

OBSERVATION N° 11. — M. M..., 25 ans.

Le malade annamite vient d'un camp de travailleurs et *rentre dans le Service du* Professeur Roques, le 9 février 1948, pour asthénie et troubles intestinaux.

L'examen décelle malgré la pigmentation naturelle du malade, un ictère surtout visible sur les conjonctives. Le malade se sent très fatigué. Il a du prurit, une bradycardie importante à 56, une nette hypotension 9/5, une constipation opiniâtre. Les selles sont décolorées et les urines brunes. Le foie est légèrement augmenté de volume, pas douloureux, la rate est percutable.

Deux réactions de Mac Lagan, le 16 février 1948 = 230.
le 26 du même mois = 200.
toutes les deux également très perturbées.

On lui fait suivre un régime strict, on lui administre quelques désinfectants et bientôt l'asthénie fait place à un bon appétit, la décoloration des muqueuses s'efface, le prurit disparaît.

Simple ictère catarrhal avec Thymol test fortement altéré.

OBSERVATION N° 12. — Mme B...

En février 1948, la malade se plaint de troubles digestifs, langue saburrhale, dégoût pour les graisses. Puis, rapidement, se déclare un ictère franc des téguments et des conjonctives. Ses selles sont décolorées et ses urines brunes.

Quelques jours après *se présente chez le* Professeur Darnaud. A l'examen, le foie est légèrement augmenté de volume, son rebord est douloureux, la vésicule est également douloureuse. La malade n'a pas de fièvre, mais l'ictère persiste.

La réaction de Mac Lagan = 280 *est très anormale.*

Traitée par des antiseptiques et le régime, l'amélioration est rapide. La malade est revue peu après, parfaitement guérie.

Donc, encore ici, *ictère catarrhal perturbant fortement la réaction sérologique.*

OBSERVATION N° 13. — M. G...

Hospitalisé pour crises Bravais-Jaksonienne, depuis quelque temps.

Au cours de son hospitalisation, le malade présente, le 10 mars 1948, un ictère avec coloration franche des téguments et des muqueuses. Les urines sont foncées, les selles

décolorées. On trouve dans celles-ci des sels et des pigments biliaires, le pouls est à 50-53, le malade n'a pas de fièvre.

La réaction de Mac Lagan = 260 *est très fortement perturbée.*

Cet épisode ictérique intercurrent est de courte durée. En quelques jours, l'ictère regresse, on ne trouve plus à l'examen aucun signe hépatique.

Il *s'agissait d'un ictère catarrhal avec un* Mac Lagan très *altéré.*

II. — Ictères toxi-infectieux :

OBSERVATION N° 14. — Mme L..., 37 ans.

Antécédents : En 1948 présente des douleurs épigastriques qui surviennent longtemps après le repas, calmées par la chaleur, se reproduisant après ingestion d'épices, de charcuteries, de féculents.

Le 10 mai 1949 se déclanche un ictère avec les téguments jaunes, des douleurs plus violentes, la température à 38° 8, de l'herpès labial, des urines foncées, des selles décolorées, du prurit, de la constipation. La température redevient normale en quelques jours. On pratique une radiographie qui montre des signes de gastrite diffuse.

La malade est vue dans le Service du Professeur Tapie, *le* 19 *mai* 1949. L'ictère est peu marqué, l'herpès persiste, la douleur épigastrique est très violente avec même une certaine défense de la paroie. Pas d'hépatomégalie, pas de vésicule perceptible. La rate est légèrement augmentée de volume.

Aux examens de laboratoire : le tubage duodenal ramène de la bile, mais le liquide est acide par refoulement gastrique, le BW est négatif.

La réaction de Mac Lagan = 200 *est fortement altérée.*

L'ictère regresse avec quelques antiseptiques, la guérison se complète peu de temps après.

L'ictère était infectieux avec un Mac Lagan *très élevé et guérit très rapidement.*

OBSERVATION N° 15. — Mme M..., 38 ans.

La malade se plaint, en août 1948, de troubles gastriques, pesanteur matinale et, une demie heure après les repas, anorexie surtout marquée pour le vin, nausées matinales, mais pas de vomissements.

Rapidement apparaît un subictère. La malade maigrit de 14 kilogs en trois mois.

Entre dans le Service du Professeur Tapie, *le* 10 *octobre* 1948. La malade est presque délirante, avec une température à 39°.

A l'examen on trouve une hépatomégalie, le foie descend jusqu'à l'ombilic, dépasse le rebord costal gauche. Il est indolore, dur et lisse. L'ictère est généralsé aux conjonctives et aux téguments. Les réflexes rotuliens et achiléens sont abolis. Les urines sont foncées et diminuées de volume.

Le laboratoire décèle dans les urines des sels et des pigments biliaires, le BW est négatif.

La *réaction de* Mac Lagan = 170 *est altérée.*

La malade est traitée par l'Urotropine intra-veineuse, associée les premiers jours à la pénicilline.

En quelques jours, les signes infectieux s'ameunuisent, la température est à 37° le troisième jour. Mais l'hépatomégalie, un subictère et le ballonnement abdominal persistent. On continue la pénicilline et, en quelques jours, le foie diminue de volume, mais reste dur et irrégulier. L'état général est excellent, les réflexes rotuliens et achiléens sont revenus. La malade quitte le Service.

Mac Lagan *élevé dans un ictère infectieux d'origine indéterminée qui réagit rapidement à la pélicilline.*

OBSERVATION N° 16. — Mme L...

La malade avait présenté, il y a une dizaine d'années, des troubles gastriques avec des douleurs à type vésiculaire. Après tubage et cholecystographie on diagnostiqua une cholecystite chronique et on lui fait une cholecystostomie.

En juin 1948, après quelques jours d'abattement avec frissons, se déclare un ictère avec fièvre, selles un peu

décolorées, urines franchement brunes et mousseuses. A la palpation le foie est débordant lisse, dur et tranchant.

La *réaction de* Mac Lagan = 139 *est altérée.*

On traite la malade par des antiseptiques et, trois mois après, elle est revue parfaitement guérie.

Ictère infectieux, bénin, chez cholecystostomisée avec Mac Lagan altéré.

OBSERVATION N° 17. — M. D..., 39 ans

Après une période d'asthénie, de courbature et de troubles digestifs, le malade fait, en novembre 1948, une jaunisse typique : téguments et muqueuses colorées, urines foncées, selles décolorées. A la palpation, le foie est gros et douloureux, la température est à 39°. On note également, chez le malade, une anémie sérieuse. Le laboratoire décèle dans ses urines des pigments et des sels biliaires.

Présenté, à cette époque, au Professeur Darnaud, ce dernier fait pratiquer *la réaction de* Mac Lagan = 290 *très anormale.*

L'ictère est spontanément résolutif. On voit, en effet, quatre mois après, le malade guéri. Il garde cependant un gros foie dur.

Ictère infectieux, spontanément résolutif avec Thymol test très altéré.

OBSERVATION N° 18. — M^lle P..., 10 ans

Antécédents : Sa mère a eu un ictère à 14 ans, une sœur vient d'avoir un ictère quinze jours avant. D'autres ictères ont pu être relevés dans son entourage.

A débuté chez elle, en juin 1948, par des troubles digestifs : anorexie, langue saburrhale, vomissements, douleurs gastriques fièvre légère. Deux ou trois jours après, apparaît un ictère, d'abord des conjonctives, puis généralisé. La température redescend, les signes digestifs disparaissent.

Après six semaines, les urines sont brunes et abondantes, les selles décolorées par intermittence.

Entrée dans le Service du Professeur Sorel, *en novembre* 1948. L'examen montre un ictère généralisé, les urines sont brunes, mousseuses, abondantes, les matières

panachées, le prurit léger. Pas d'asthénie. Le foie dépasse le rebord costal sur la ligne mamelonnaire.

La réaction de Mac Lagan = 312 *est fortement perturbée.*

Quelques temps après on ne retrouve plus dans ses urines de sels, ni de pigments biliaires. L'ictère est en regression. La malade quitte le service en voie de guérison.

Il s'agissait d'un ictère épidémique prolongé avec Mac Lagan *très altéré.*

OBSERVATION N° 19. — M. C..., 54 ans

Au début de janvier 1948, après une période assez courte de troubles digestifs : anorexie, constipation, se déclare un ictère net avec des matières décolorées et des urines foncées. Le malade ne souffre pas.

En mars 1948, *est vu par le* Professeur Darnaud. L'ictère, qui dure depuis deux mois, est alors important, les matières sont franchement décolorées, les urines acajou. Le foie est normal et pas douloureux. Il présente, en outre, de l'œdème des chevilles et une légère ascite. L'état est alors très inquiétant.

La *réaction de* Mac Lagan = 154 *est pathologique.*

En trois mois, l'ictère regresse, le malade va beaucoup mieux. Mais, un an après, l'ictère reprend avec ascite plus importante et le malade meurt rapidement par ictère grave.

C'était donc un ictère infectieux prolongé avec Mac Lagan *altéré, récidivant pour finir par un ictère grave.*

OBSERVATION N° 20. — M. J..., 59 ans.

Le malade est en traitement depuis quelque temps dans le *Service du* Professeur Roques, pour maladie d'Addison, avec aortite. On soupçonne la spécificité et l'on instaure un traitement au Cyanure de Mercure.

Le 6 juillet 1948, *après la huitième injection* de cyanure, le malade est soudainement pris d'un frisson ; la température monte à 40°. Le 10 juillet, se déclare un ictère des téguments et des muqueuses avec des urines foncées, des selles décolorées, du prurit. A la palpation,

le foie n'est pas augmenté de volume, mais légèrement douloureux. La vésicule n'est pas palpable.

La réaction de Mal Lagan = 480 *est très perturbée.*

Traité à la pénicilline, la fièvre disparaît en quelques jours et l'ictère presque aussi rapidement.

C'était un ictère thérapeutique avec Mal Lagan, *très élevé, évoluant en quelques jours.*

III. — Ictère grave :

OBSERVATION N° 21. — M. M..., 42 ans

Le 27 septembre 1948, à la suite d'ingestion de champignons, le malade présente un syndrome d'intoxication aiguë avec diarrhées profuses, vomissements, douleurs abdominales, azotémie.

Le 30 septembre, l'azotémie se maintient élevée, les céphalées persistent.

La *réaction de* Mac Lagan = 156 *est alors très altérée.*

Quatre jours plus tard apparaît un ictère franc des muqueuses et des téguments, avec décoloration des matières. Le malade n'a pas de prurit.

Le 15 octobre, nouvelle réaction de Mac Lagan = 216, est encore plus altérée.

Le 26 octobre, à l'examen, l'ictère est total, le foie palpable, lisse, de consistance ferme, douloureux. La rate est palpable, le malade a de l'ascite.

Le 7 novembre, le malade entre dans le coma et meurt par ictère grave.

Mac Lagan, *de plus en plus altéré dans un ictère grave, d'origine toxique à évolution très rapide.*

C) - CAS LITIGIEUX

Dans les 21 observations qui précèdent, nous avons présenté des malades chez lesquels la clinique avait été affirmative dans le diagnostic de variété de l'ictère et chez lesquesl la réaction de Mac Lagan avait homologué le diagnostic clinique. L'évolution a montré par ailleurs dans tous les cas le bien-fondé de ces diagnostics. Quelques observations, certainement les plus intéressantes, vont faire le sujet du paragraphe suivant. Ce sont des malades chez lesquels la clinique et la réaction n'étaient pas d'accord ou bien des ictères ne trouvant pas leur place dans le schéma type qui nous a guidé jusqu'ici.

Ce sont ces quelques cas, auxquels nous consacrerons la plus longue discussion, qui nous permettront d'établir la véritable valeur de la méthode que nous avons utilisée.

I. — Désaccord entre la clinique et la réaction ;

a) Deux cas dans lesquels la clinique a fait le diagnostic de rétention :

— chez lesquels la réaction de Mac Lagan était paradoxalement très altérée ;

— et dans lesquels l'évolution a arbitré le conflit en faveur du Mac Lagan.

OBSERVATION N° 22 : M. P..., 53 ans.

Adressé à la consultation du Professeur Darnaud, *le* 10 *mars* 1948, pour cancer probable de la tête du pancréas.

En effet, depuis deux mois environ, ce malade se plaignait de troubles digestifs : anorexie, alternance de diarrhée et de constipation, ainsi que d'une atteinte sérieuse de l'état général avec amaigrissement marqué.

Trois semaines ou un mois après le début progressif de ces troubles, apparaît un ictère présentant les caractères de la retention avec coloration des téguments et des muqueses, des urines, décoloration des selles. En somme, la formule même du néo de la tête du pancréas. Les chirurgiens pensaient intervenir.

Mais la réaction de Mac Lagan, *pratiquée systématiquement, est à* 145, signant une hépatite.

L'évolution tranche en faveur d'une hépatite : le malade meurt, en effet, en une dizaine de jours dans le tableau classique de l'ictère grave avec hépato néphrite.

Hépato néphrite avec ictère simulant la rétention néoplasique, avec un Mac Lagan *altéré.*

OBSERVATION N° 23. — M^lle S..., 22 ans.

Présenta, en août 1947, un ictère à début douloureux, le prurit était intense, l'amaigrissement sensible. On fait, à cette époque, le diagnostic de calcul du cholédoque. On intervint alors : on ne trouva rien. Il s'agissait, en effet, d'un ictère infectieux qui évoluait depuis un mois. Rapidement, en moins d'un mois, la malade était parfaitement guérie.

Deux mois après la guérison, la malade vient en consultation chez le Professeur Darnaud, qui fait pratiquer à cette occasion *la réaction de* Mac Lagan = 180, *celle-ci est encore très perturbée.*

L'épreuve de Mac Lagan, devenant positive tout au début d'un ictère infectieux, aurait permis, pratiqué en temps utile, de mettre sur la voie du diagnostic d'hépatite et aurait évité une intervention inutile.

Ici encore, ictère d'apparence rétentionnel avec Mac Lagan *altéré deux mois après, pour lequel l'intervention et l'évolution ont prouvé l'hépatite.*

b) Deux cas très intéressants d'ictère cliniquement par hépatite.

— avec une réaction de Mac Lagan qui ne s'altère cependant pas.

— l'évolution et des examens supplémentaires ont prouvé la rétention.

OBSERVATION N° 24. — M. D..., 40 ans.

Antécédents : Dans le courant du mois de février, il mange des sardines en conserve avec un ami. Peu après, tous les deux, sont atteints d'entérite grave. L'analyse de la boîte de conserves décèle des staphylocoques. Le malade est longtemps asthénié, avec une anorexie marquée, des nausées, des vertiges. Puis, quelques semaines après, tout semble rentrer dans l'ordre, lorsqu'apparaît la jaunisse.

L'ictère est franc, avec décoloration des selles, du prurit. L'examen pratiqué alors ne donne aucune indication. L'ictère est complet, mais pas de gros foie, ni de grosse rate, ni de grosse vésicule. On pense alors à un ictère infectieux.

Le 19 avril, le malade est *présenté au* Professeur Darnaud *qui fait pratiquer la réaction au thymol* = 16. *Celle-ci est donc parfaitement normale.*

On oriente alors les recherches dans un autre sens, on pense à une lithiase choledocienne, on ne trouve rien.

Le malade est revu cinq jours après, l'ictère est toujours complet mais plus foncé, le foie nettement hypertrophié, un peu sensible surout au bord inférieur, la douleur maxima est au point vésiculaire.

On fait un tubage duodenal qui ramène une bile A, très pâle, assez abondante, une bile B également plus claire que normalement, parfaitement limpide, une bile C. très pâle et très abondante, accompagnée d'un multitude de petits flocons filamenteux avec liquide louche, laiteux.

L'examen microscopique montre de nombreux polynucléaires, la culture donne des colonies de colibacilles et de staphylocoques. Par la même voie que le tubage on administre de la pénicilline.

Le résultat immédiat est une recoloration partielle des selles et une diminution du volume du foie.

De deux jours en deux jours, on renouvelle les tubages avec pénicilline. La bile est de plus en plus concentrée, les filaments se font de plus en plus rares, l'amélioration est rapide et progressive.

On revoit le malade deux mois après parfaitement guéri.

Il s'agissait d'une retention intra hépatique par angiocholite ascendante non lithiasique, à allure d'ictère infectieux avec Mac Lagan normal.

OBSERVATION N° 25. — M. R..., 38 ans

Le malade est hospitalisé depuis quelque temps déjà dans *le Service du* Professeur Roques, pour dilatation bronchique. Malade dont le système nerveux paraît instable.

Le 15 avril 1948, après quelques troubles digestifs assez vagues, les urines foncent. Il présente rapidement un subictère avec du prurit, des selles incomplètement décolorées, *pas de fièvre :* l'état se prolonge. L'ictère devient plus franc en même temps le malade présente une épistaxis. A la palpation, le foie est légèrement augmenté de volume, mais sans point douloureux. Dans les urines, on a retrouvé des pigments et des sels biliaires. La radiographie simple ne donne aucune indication, le repas baryté montre un cadre duodenal hyperkinétique. On porte alors le diagnosotic d'ictère catarrhal.

La réaction de Mac Lagan *pratiquée alors* = 60, *à peu près normale.*

Les tubages duodenaux s'avèrent difficiles ; enfin, le dernier permet à la sonde de pénétrer dans le duodenum et ce n'est qu'après un certain temps que l'on peut retirer la bile en grande quantité. A la suite du tubage, les selles sont de nouveau normalement colorées.

L'ictère regresse rapidement, la guérison est complète : en quelques jours, le foie est redevenu normal. On ne trouve aucun signe d'hépatite. *On pratique à nouveau la réaction de* Mac Lagan, *un mois après la guérison* = 25, *tout à fait normale.*

Il s'agissait, semble-t-il, d'un spasme du sphincter d'Oddi, qu'un tubage heureux a fait disparaître : l'absence l'absence d'allure inflammatoire permet d'éliminer la cholédocite la réponse de *la réaction au thymol permettant d'éliminer l'ictère catarrhal.*

II. — Les ictères avec hépatite chronique :

Puisque nous sommes en dehors du schéma simple qui nous a servi de fil d'Ariane, il nous paraît intéressant de rassembler maintenant quelques observations où l'ictère accompagne une maladie hépatique évoluant depuis longtemps : c'est le cas des cholostases prolongées et des cirrhoses.

a) *Hépatite par cholostase :*

1) Le plus fréquemment, les vieilles lithiases conservent une réaction au thymol normale :

OBSERVATION N° 26. — Mme G..., 53 ans.

La malade présente, depuis longtemps, des troubles digestifs avec un syndrome hépato vésiculaire : anorexie élective pour les corps gras, crises plus ou moins douloureuses de la région vésiculaire.

Au printemps 1947, à la suite d'une violente crise de colique hépatique, se déclanche un ictère franc avec décoloration des selles, urines foncées. L'ictère s'atténue mais reprend par poussées douloureuses avec fièvre, sur un fond chronique de sub-ictère.

Cet état dure depuis deux ans, lorsqu'on pratique, le 28 avril 1949, *la réaction de* Mac Lagan. *Celle-ci égale* 14, *reste parfaitement normale.*

Vieille retention de deux ans, conservant un Mac Lagan *normal.*

OBSERVATION Ns LB. . . *M. B...*, 49 *ans.*

Il y a très longtemps, le malade a présenté quelques petits signes d'insuffisance « hépato vésiculaire », avec des nausées, des digestions difficiles, des douleurs à type de coliques hépatiques.

En juin 1948 nouveaux troubles digestifs, pesanteurs, nausées, vomissements, douleurs dans la région hépatique pas de fièvre, pas de prurit. En juillet 1948, apparaît progressivement un ictère avec coloration des muqueuses et des téguments, des selles incomplètement décolorées, des urines brunes, une légère douleur de la région hépatique, un certain amaigrissement. Pas de prurit, pas de fièvre le pouls à 60.

La réaction au Thymol = 68 reste normale.

A la radiographie, la vésicule n'est pas visible. L'estomac ne présente pas d'image pathologique, mais un bulbe déformé avec stase. De la périduodenite gène le transit intestinal. Quinze jours à trois semaines après l'ictère régresse, mais il persiste un subictère conjonctival.

Malgré une très vieille cholostage, le MAC LAGAN *n'a pas été altéré.*

2) Plus rarement une cholostase très prolongée peut altérer le MAC LAGAN mais toujours très légèrement.

OBSERVATION N° 28. — Mme A..., 68 ans.

Antécédents : La malade a toujours plus ou moins souffert de troubles digestifs, de douleurs dans la région épigastrique.

En novembre 1948, après quelques jours de fatigue, elle remarque ses urines acajou, des selles mastic du prurit dans la région dorsale. Trois, quatre jours après, se précise un léger ictère, sans nausées, sansdouleurs hépatiques, sans signes digestifs. La température oscille entre 37° et 37°,8. L'ictère devient plus net, plus foncé, les urines restent également brunes, les selles franchement décolorées, le prurit augmente.

Reçue dans le Service du Professeur ROQUES, *le 27 décembre* 1948. L'ictère est franc, les urines brunes, le prurit

intense, la température à 38°, l'état général est bon malgré un peu d'asthénie. A l'examen, le ventre est souple, pas de douleur vésiculaire, le foie est augmenté de volume, surtout le lobe droit, régulier.

Le laboratoire décèle des pigments et des sels dans les urines ; deux tubages successifs ne ramènent pas de bile.

La réaction au Thymol = 138 est légèrement altérée.

Une laparotomie est pratiquée le 20 juin 1949, dont *voici le protocole :* « Vésicule énorme, contenant de nombreux calculs baignant dans un liquide non biliaire, la radio lipiodolée montre un obstacle sur le canal hépatique un centimètre au-dessus du carrefour, la limite supérieure n'est pas précisée, elle est intra hépatique. Pas de calculs dans cette région. Il s'agit d'un rétrécissement inflammatoire. On pratique une cholécystostomie avec sonde ».

Evolution : la température baisse lentement, l'ictère s'amenuise, la bile s'écoule par la fistule et l'état général reste assez mauvais.

On a levé une partie du barrage mais il semble persister une atteinte hépatique qui serait la cause du Mac Lagan *altéré.*

OBSERVATION N° 29. — Mme C...

L'interrogatoire de la malade révèle un long passé abdominal. En 1936 pelvi-péritonite, puis prolapsus utérin, plus tard, éventration.

La maladie actuelle semble débuter en septembre 1947 par des douleurs dans l'hypocondre droit, irradiées dans les lombes et le creux épigastrique, avec vomissements glaireux, une température à 38° 5. Quelques jours après apparaît un sub-ictère. La crise dure quelques jours et s'apaise, se renouvelle quinze jours après identique, puis de plus en plus fréquemment enfin chaque deux jours. Ces crises s'accompagnent de douleurs, de frissons, de température à 39°, de vomissements bilieux, d'ictère léger. Les urines sont foncées, les selles inconstamment décolorées.

Reçue dans le Service du Professeur Roques *le 7 décembre* 1948. L'examen entre les crises permet de noter : un teint jaunâtre, un amaigrissement important, une brady-

cardie à 60, pas de fièvre, pas de prurit. Le foie est légèrement augmenté de volume, le point de Murphy douloureux. Pendant les crises qui se reproduisent tous les quatre jours à la suite des repas pour durer trois à quatre heures, on peut préciser des douleurs transfixiantes irradiant vers les lombes, l'épigastre, l'épaule droite. La température s'élève à 40°, les vomissements d'abord alimentaires deviennent bilieux, les urines et les selles restent normales. L'hypocondre droit très douloureux est impalpable.

Un tubage ne ramène pas de bile, la radiographie simple ne montre pas de calcul, le Tetraïode n'imprègne pas la vésicule.

La réaction au Thymol = 100 est peu perturbée.

Le Carena intra-veineux, la vitamine K, l'uroformine, la pénicilline sont sans effet.

Transférée dans un service chirurgical en janvier 1949, la malade est cholécystectomisée.

Voici le protocole opératoire :

« Petite vésicule scléro-atrophique péniblement libérée du foie et enlevée. Petit calcul mobile du cholédoque susduodénal, perceptible à la palpation. La radiographie avec injection de Ténébryl montre un calcul. On pratique une taille cholédocienne sur calcul et on termine par cholédocoduodenostomie ».

La pénicilline agit favorablement sur la température, l'état général reprend assez vite, les troubles digestifs s'effacent plus lentement.

Il s'agissait là de deux cholostases lithiasiques très prolongées, où l'hépatite subaiguë avait légèrement altéré le Mac Lagan.

b) Cirrhoses avec ictère :

OBSERVATION N° 30. — Mme C..., 48 ans

La malade a présenté il a déjà deux ans des troubles digestifs : dyspeptie, pituite matinale, vomissements après les repas, accompagnés de petits signes d'insuffisance hépatique : anorexie, dégoût des graisses, diarrhée, foie augmenté de volume.

Il y a quatre mois, apparaît une ascite qui augmente progressivement de volume. Ponctionnée il y a un mois, on en a retiré deux litres de liquide. Depuis, elle est devenue considérable.

Entre dans le Service du Professeur Tapie *le 14 décembre* 1948. L'état général de la malade paraît assez bon malgré un amaigrissement important. A l'examen, l'abdomen est tendu, l'ombilic déplissé, la circulation collatérale est légère. On perçoit une matité déclive avec sonorité centrale. La rate est percutable, le foie est difficile à percuter et à palper. L'anorexie persiste, les digestions sont lentes, mais la malade n'est pas constipée. La diurèse est diminuée : 500 cc. par jour.

La réaction de Mac Lagan = 221 *est très perturbée.*

On traite la malade par de la Théobromine et par ponction de l'ascite. La diurèse augmente et l'appétit s'améliore.

Il s'agissait d'une cirrhose ictérigène à un stade avancé avec un Mac Lagan *élevé.*

OBSERVATION N° 31. — Mme V..., 59 ans

Progressivement en octobre 1948, la malade se plaint d'asthénie, de phénomènes douloureux avec de l'anorexie. Elle note un amaigrissement important et une légère anémie.

Le 1er décembre 1948, se déclare un ictère franc généralisé aux téguments et aux muqueuses. Les urines sont foncées, les selles restent normales. L'état général est alors très touché.

Elle entre à cette époque dans le Service du Professeur Roques. A l'examen, on note un foie augmenté de volume qui dépasse de 15 cm. le rebord costal. La vésicule est grosse. On ne remarque pas d'irrégularité.

La réaction de Mac Lagan = 244 *est fortement altérée.*

La malade présente en outre des signes d'hypertension portale : circulation colatérale, léger épanchement ascitique, œdème des membres inférieurs.

Cirrhose avec ictère et Mac Lagan *altéré.*

OBSERVATION N° 32. — Mme C...., 56 ans

En novembre 1948, la malade se plaint d'asthénie avec un amaigrissement important, mais pas de fièvre.

En janvier 1949, présente un état grippal qui se prolonge près de trois mois avec xanthelasma, un teint subictérique de l'anorexie et une légère ascite.

En mars 1949 : hémoptisie moyenne puis épistaxis, gingivorrhagies, petites embolies des extrémités des membres supérieurs.

Entre dans le Service du Professeur MÉRIEL *en mai* 1949.

On note à l'examen une ascite importante, dont on retire six litres de liquide par ponction, du subictère, un foie petit et dur, peu de circulation collatérale. On note également un cœur éréthique avec un souffle systolique et un épanchement pleural droit. Les urines de la malade sont réduites et foncées.

Le BW. négatif. Le cholestérol à 1,70.

La réaction de MAC LAGAN = 215 *est anormale.*

L'état de la malade ne s'améliore pas malgré les ponctions, les diurétiques et les cholagogues.

Cirrhose ictérigène avancée avec MAC LAGAN *très altéré.*

OBSERVATION N° 33. — M. B..., 26 ans

La maladie semble débuter en déportation en 1943 par de la dysenterie tenace. En 1944 à son retour, se déclare un ictère avec du prurit, des selles décolorées, téguments jaunes.

Cet ictère se prolonge avec des périodes de rémission pendant lesquelles les téguments restent colorés, les selles et les urines sont alors normales, le prurit disparaît. Le traitement médical est inefficace.

Le 8 avril 1948 *entre dans le Service du* Professeur TAPIE. L'ictère est complet, téguments, selles, urines. A l'examen la rate est palpable, le foie très augmenté de volume, sans point de Murphy. Le malade n'accuse pas de troubles digestifs, mais des hémorragies nasales et gingivorrhagies.

La réaction de MAC LAGAN = 200 *est très perturbée.*

La température est irrégulière entre 37° et 39° par pous-

sées. Le BW. est négatif. Dans les urines, on trouve des pigments et des sels biliaires, des traces d'albumine.

Devant un tel tableau, on fait le diagnostic d'hépatite chronique ictérigène ; le Mac Lagan *est très altéré.*

III. — La réaction de *Mac Lagan* après les ictères par hépatite :

Il nous paraît très important enfin de citer quelques cas où la réaction, faite après l'ictère par hépatite, était encore perturbée.

Rappel de l'observation n° 13. — M. G...

Le malade, au cours de son hospitalisation pour épilepsie Bravais Jacksonienne fit un ictère catarrhal typique avec réaction de Mac Lagan = 260 très perturbée.

Le 20 mars, un mois après la guérison complète, de l'ictère qui rétrocéda très rapidement, une nouvelle *réaction* de Mac Lagan *est encore à* 215, *très perturbée.*

Le 3 mai 1948, le malade se trouvait encore dans le Service et on profite de l'occasion pour pratiquer une troisième fois *l'épreuve de* Mac Lagan = 60 *presque revenue à la normale.*

Le malade, depuis la fin de son ictère, il y a deux mois et demi, n'a présenté aucun signe d'insuffisance hépatique. La guérison est cliniquement complète.

Rappel de l'observation n° 10. — M. C...

Le malade guéri depuis quinze jours d'un ictère catarrhal avec Mac Lagan à 262 est revu à la consultation. Il se sent parfaitement bien portant et ne présente aucun signe cliniquement décelable d'hépatite.

Une réaction de Mac Lagan *est cependant pratiquée* à titre systématique, elle est encore fortement pathologique = 202.

Deux mois et huit jours après la guérison, le malade est revu une troisième fois. *La réaction de* Mac Lagan = 40 *est cette fois revenue à la normale.*

Rappel de l'OBSERVATION N° 23. — Mlle S...

La malade est revue deux mois après guérison d'un ictère infectieux opéré par erreur. La cicatrisation a été rapide et l'état général est parfait, l'ictère s'étant totalement effacé un mois après l'opération.

Une réaction de MAC LAGAN *est pratiquée à cette occasion. Elle est encore très perturbée* = 180.

OBSERVATION N° 34. — M. E..

A présenté au début de 1947, des troubles digestifs avec quelques signes hépatiques.

Aux environs de Pâques 1947, le malade subit deux poussées fébriles avec température à 40° et chaque fois un ictère aussi fugace que la poussée fébrile. Les matières ne sont pas décolorées.

Le malade est vu à la *consultation du* Professeur DARNAUD en janvier 1948, neuf mois après la guérison, il ne reste plus rien de ces troubles.

Une réaction de MAC LAGAN *pratiquée à ce moment-là est encore perturbée* = 105.

OBSERVATION N° 35. — M. C...

Le malade vient se présenter à la consultation du Professeur DARNAUD en mars 1948. Il a souffert il y a exactement un an d'un ictère infectieux typique avec coloration des téguments et des muqueuses, selles décolorées, urines brunes. Il ne présente actuellement aucun signe hépatique, mais on pratique chez lui la *réaction de* MAC LAGAN = 103 *encore fortement altérée.*

Il s'agissait de réactions encore pathologiques deux mois et demi (3 *cas*), *neuf mois, et un an après un ictère infectieux.*

CHAPITRE III

INTÉRÊT DE LA REACTION DE MAC-LAGAN

A) — NOTIONS GENERALES :

I. — Par la simple lecture des observations :

Nous avons exposé simplement et d'une manière aussi concise que possible, une partie des faits que nous avons pu observer au cours des dix-huit mois pendant lesquels nous avons pratiqué la réaction de Mac Lagan. Nous allons nous efforcer maintenant de mettre un lien entre ces faits, des plus évidents aux plus paradoxaux.

Il ressort tout d'abord de cet exposé que la réaction *de* Mac Lagan *est fortement perturbée dans les hépatites ictérigènes.*

— Ictères catarrhaux, toxi-infectieux, graves, pour chacun d'eux le trouble de la réaction est très important, au moins supérieur à 150, le plus souvent supérieur à 200 : chiffres qui ne laissent aucun doute sur le sens de la réaction.

Par contre, en dehors des hépatites, la réaction reste normale. C'est ainsi que dans les ictères par

rétention liés à une affection des voies excrétrices, la réaction a une formule normale. Les ictères rétentionnels anatomiquement prouvés que nous avons présentés ont un chiffre inférieur à 60, ne prêtant également pas à confusion.

II. — Notions d'anatomie pathologique :

Afin de pouvoir expliquer plus facilement les faits qui peuvent paraître équivoques, il nous a paru essentiel de dire un mot d'histologie au sujet des lésions hépatiques au cours des maladies hépato-vésiculaires.

a) *Hépatites aiguës toxi-infectieuses :*

Nous grouperons ensemble toutes les hépatites aiguës qui, par des processus certainement très différents, aboutissent à des images anatomiques à peu près semblables.

La pathogénie de l'ictère catarrhal fut certainement et est encore la plus discutée mais il paraît cependant être à peu près admis par la majorité des auteurs qu'il s'agit d'une hépatite parenchymateuse diffuse à prédominance centro-lobulaire. Qu'il s'agisse d'intoxication, d'allergie, d'infection, la lésion est toujours la même : dégénérescence massive des cellules du foie, rapidement remplacée par une régénérescence de toutes ces cellules.

Pour *l'hépatite épidémique* après un stade de capillarite, il y a hépatite séreuse interstitielle avec destruction massive du parenchyme et régénération en général également rapide.

Les hépatites infectieuses aiguës peuvent être la conséquence d'une dégénérescence graisseuse des cellules périportales, ou de nécrose des cellules centro-lobulaires, ou hépatite séreuse d'Eppinger par tuméfaction claire des cellules.

Les hépatites toxiques : sont anatomiquement différentes pour chaque toxique, mais il s'agit toujours d'une destruction massive des cellules hépatiques par dégénérescence graisseuse ou nécrose, sans siège précis ou centro-lobulaire, se régénérant dans la plupart des cas très rapidement.

Nous remarquons chaque fois la présence d'une atteinte *d'emblée massive des cellules nobles du foie.* Celles-ci, dans leur ensemble, ne peuvent plus assurer leur fonction normale pendant une période généralement courte. Quand cette période se prolonge, c'est *l'ictère grave* dans lequel la régénération est remplacée par une réaction lymphocytaire et une abondance anormale de néoformations canaliculaires. Cet état entraîne rapidement la mort.

b) *Hépatites chroniques ou réactionnelles :*

Nous envisagerons ensemble les hépatites chroniques et réactionnelles dans lesquelles ce qui domine est la sclérose intersticielle.

Les cirrhoses sont généralement représentées par une sclérose diffuse des travées interlobulaires emprisonnant le parenchyme dans une gangue envahissante. Il paraît évident que les cellules nobles du foie ainsi emprisonnées finissent par s'altérer. On a ainsi remarqué, en particulier, lors des ictères chez les cirrhotiques, de grosses lésions parenchymateuses par dégénérescence ou par œdème.

Dans les rétentions prolongées, les lésions au niveau du foie finissent par devenir importantes. Au début, on remarque seulement une dilatation marquée du système des voies biliaires. Dans un deuxième temps, le conduit biliaire s'atrophie, ce sont les canalicules intra-lobulaires qui se dila-

tent. Puis la fibrose vient englober les canalicules et les espaces de Kiernan ; on commence alors à apercevoir de petites plages nécrotiques du parenchyme. Vers la fin, le système biliaire est atrophié et la fibrose est beaucoup plus importante, à la manière d'une cirrhose.

Nous remarquons que dans les cirrhoses aussi bien que dans les hépatites par cholostase, les lésions initiales ne sont pas des lésions de la cellule noble du foie. Mais une *sclérose intersticielle ou des canalicules qui diffuse.* Ce n'est qu'à un stade assez avancé que l'ensemble du parenchyme hépatique se détruit et ne suffit plus à assurer une fonction normale.

B) — DEFAILLANCES DE LA REACTION

Avant tout essai d'explication des faits paradoxaux que nous avons observés, il nous semble nécessaire de citer, d'un point de vue général, les cas pour lesquels la réaction de Mac Lagan est en défaut. Epreuve fortement perturbée sans atteinte hépatique ou hépatite caractérisée avec une épreuve normale.

I. — Réaction pathologique en dehors de toute hépatite :

C'est d'une manière tout à fait exceptionnelle que le trouble de la réaction est important alors qu'il est certain qu'il n'y a pas hépatite. C'est le cas fort heureusement rare des néphroses lipoïdiques. Nous en avons donné l'explication dans l'étude du mécanisme de la réaction, la floculation, dans ce cas très importante, étant due à un taux de lipides élevé. On remarque le même trouble dans les leucémies sans atteinte hépatique.

II. — Réaction normale pour des hépatites indiscutables :

Les auteurs sont nombreux à signaler que dans les cirrhoses, la réaction de Mac Lagan n'est pas toujours positive alors que l'hépatite chronique est parfaitement homologuée. En effet, sur 14 cirrhoses auxquelles nous avons eu l'occasion de

pratiquer la réaction, celle-ci resta normale 6 fois. On pense pouvoir l'expliquer par le fait que la cirrhose est une fibrose des travées interlobulaires, la cellule hépatique n'étant atteinte qu'à un stade avancé de la maladie. A ce stade, la réaction est-elle due à une congestion massive des cellules hépatiques ou une destruction globale de celle-ci, on ne peut le préciser, mais il semble qu'alors un chiffre élevé soit la signature du fonctionnement anormal ou de la fatigue du parenchyme. Ce serait le *cas lorsqu'apparaît l'ictère :* nos 4 ictères chez des cirrhotiques (observations N°s 30 - 31 - 32 - 33) présentent une réaction très perturbée. L'évolution de la maladie est alors rapide vers la mort.

C) — DANS LES ICTERES LA REACTION EST EN ACCORD AVEC LA CLINIQUE :

Le but de notre travail est de montrer l'intérêt que représente une telle réaction dans le diagnostic des ictères : en effet, c'est pour ceux-ci que nous avons obtenu les résultats les plus réguliers.

I. — La réaction de Mac Lagan est très perturbée dans les hépatites :

a) *Expérimentation :*

Carey Stermer, Kline, Williams (3), ont réalisé chez les rats et les lapins l'hépatite expérimentale au Tétrachlorure de Carbone inhalé à des doses diverses (40 - 60 - 80 parties pour un million de parties d'air). Ils ont expérimenté sur des lots très nombreux. Ils ont observé pour ces doses moyennes, une altération du Thymol test à partir du 5^{me} jour d'exposition dans cette atmosphère. Ces altérations allaient en augmentant à mesure que l'intoxication était prolongée.

D'autre part, la vérification nécropsique de ces animaux a montré chez eux d'importantes lésions hépatiques, de dégénérescence graisseuse et de nécrose.

b) *Du point de vue clinique :*

1) *Les hépatites ictérigènes* nous permettent, par des statistiques, de donner une idée de la sensibilité de la réaction. Nous citerons les chiffres

obtenus par quelques auteurs : Mac Lagan lui-même obtient sur 134 cas, 91 % de réactions positives pour des ictères par hépatite, Mlle Jourdain (17), dans sa thèse sur 15 cas, obtient 14 réactions positives, nous, enfin, sur 20 cas (observations 10 à 23 et 30 à 35),) nous avons obtenu 20 réactions positives. Ces chiffres nous paraissent suffisamment éloquents pour ne pas insister *sur la sensibilité de l'épreuve dans les ictères par hépatite.*

2) *Dans les autres cas d'hépatite :* Contrairement à ce que l'on soutient en général, la réaction permet souvent, en dehors de tout ictère, et parfois même en dehors de tout signe clinique, de reconnaître une hépatite. Il suffit semble-t-il que celle-ci soit assez diffuse et congestive.

Chez les tuberculeux pulmonaires par exemple, comme l'a montré Denard (8), la réaction de Mac Lagan révèle une insuffisance hépatique latente dans une proportion de cas tout à fait comparable à d'autres épreuves que l'on voudrait considérer comme plus sensibles (galactosurie provoquée et bromsulfaleine en particulier).

Chez les diabétiques, inversement, (Ferret) (10) la rareté de l'hépatite a coïncidé avec des réactions presque toujours normales.

II. — La réaction reste normale dans les ictères par cholostase :

La réaction par contre, reste normale dans les rétentions biliaires et ceci n'est que la contre-épreuve de ce que nous venons de dire au sujet des hépatites, et permet d'affirmer la spécificité de la réaction.

a) *Expérimentation :* Dans leurs travaux sur la cholostase expérimentale du chien, MM. Darnaud (4), Bimes, Ferret, Souquet, Denard, ont montré que même à un stade très avancé de la rétention, la réaction de Mac Lagan est encore normale, malgré des lésions histologiques manifestes à type de cirrhose biliaire.

b) *Du point de vue clinique :* Les statistiques des cas cliniquement reconnus pour lesquels on a pu pratiquer des réactions vont nous donner une idée de l'intérêt que représente celle-ci dans de telles circonstances. Mac Lagan, sur 39 cas d'ictères rétentionnels, obtient 92 % de réactions négatives. M^lle^ Jourdain, sur 10 cas, 7 cas de réactions négatives. Nous-mêmes, sur 11 cas de rétention récente et anatomiquement reconnue (obs. 1 à 9 - 24-25), tous eurent un Mac Lagan normal. Sur 4 cas de lithiase très prolongée (obs. 26 à 29), 2 fois seulement (obs. 28 et 29) la réaction a été faiblement positive, restant normale dans les deux autres cas (obs. 26 et 27).

Ainsi dans les rétentions très prolongées, on peut avoir une épreuve altérée. Ce que nous avons dit pour les cirrhoses serait valable pour les lithiases. A la longue, la sclérose réactionnelle envahissant le parenchyme hépatique provoque la nécrose de celui-ci. Il est probable qu'alors l'ensemble des cellules assure mal sa fonction soit par destruction, soit par congestion réactionnelle, soit peut-être par infection ascendante associée : C'est l'hépatite par cholostase.

Il est cependant à remarquer que même dans ces cas la réaction reste assez faiblement positive. Dans nos observations 28 et 29, les chiffres sont

de 100 et 138, chiffres qui ont toujours été dépassés dans les hépatites ictérigènes.

Ces réactions positives dans les vieilles rétentions nous offrent cependant quelques indications. Si dans ces conditions, la réaction est faiblement positive, elle est en faveur d'une rétention biliaire. Mais cela constitue une indication opératoire supplémentaire : la cholostase commence à être mal supportée, il faut se hâter de soulager le foie en levant le barrage. Si, par contre, la réaction était fortement altérée, ce que nous n'avons pas observé, ce serait le signe d'une poussée d'hépatite aiguë contre-indiquant, du moins temporairement, l'intervention en faveur d'un traitement médical.

D) — CAS DE DESACCORD FORMEL ENTRE LA CLINIQUE ET LA REACTION :

I. — Il est des cas ou la clinique affirme qu'il s'agit d'une rétention :

Telles nos observations N^{os} 22 et 23 dans lesquelles tout avait concouru à faire porter le diagnostic de rétention. Or la réaction de Mac Lagan dans ces deux cas était fortement perturbée : 145 et 180. L'évolution a montré dans chaque cas que la réaction avait été plus sûre que la clinique.

II. — Par contre la symptomatologie d'un ictère peut en imposer pour une hépatite :

En particulier par l'élévation de la température alors que la réaction reste normale.

a) *Rétention inflammatoire.* Ceci semble pouvoir être expliqué par la notion de rétention inflammatoire. Le barrage biliaire est alors produit par l'œdème inflammatoire de la muqueuse des voies excrétrices réalisant le « bouchon muqueux » de Virchow et de Vulpian, dont la réalité a été prouvée expérimentalement par Gilbert et Dominici.

La cholédocite inflammatoire en particulier, est depuis longtemps l'objet de discussions. Son existence même a été niée ; inversement, Abrami en 1910, faisait de tous les ictères catarrhaux des rétentions inflammatoires.

Actuellement depuis les travaux de Brulé, Cottet et Hamburger, la distinction est anatomiquement formelle.

Du point de vue clinique, par contre, les signes distinctifs de la cholostase inflammatoire (hépatomégalie, fièvre, résultat du tubage) ne sont pas toujours francs et l'idée *d'ictère par hépatite* s'impose souvent aux cliniciens devant cet ictère inflammatoire, l'évolution même étant analogue.

Ce ne serait pas, à notre avis, le moindre mérite de la réaction au thymol, que *de préciser de façon nette les frontières cliniquement si floues qui séparent dans ces cas la pathologie biliaire de la pathologie hépatique,* si souvent confondues et pourtant si fondamentalement différentes.

Cette rétention inflammatoire peut se faire à un niveau quelconque des voies biliaires : cholédoque, carrefour hilaire ou canalicules intra-hépatiques. Il s'agit alors de *cholangie intra-hépatique* ou angiocholite catarrhale des auteurs classiques, qui réalise une rétention par blocage intra-hépatique.

On en fait une affection différente de la classique choledocite, mais elle lui est probablement associée. La réaction de Mac Lagan est alors d'un gros intérêt. C'est ce que nous montre l'observation N° 24. Il s'agissait d'une cholangie intra-hépatique, le premier diagnostic fut celui d'hépatite infectieuse. Le Mac Lagan étant normal, on pensa à une obstruction, et ce furent des tubages répétés qui donnèrent la solution par une amélioration rapide et la présence dans la bile de germes nombreux et de filaments muqueux.

b) *Rétention « fonctionnelle »*. Il faut noter ici enfin, le cas où l'évolution spontanément résolutive d'un ictère non fébrile pourrait faire croire à un ictère catarrhal : c'est le fait du *spasme du sphincter d'Oddi* (obs. n° 25). La réaction reste normale. Il s'agit d'une rétention fonctionnelle qui ne laisse aucune tare hépatique et n'impose pas en principe au sujet, de précautions diététiques particulières.

Ces 4 observations montrent à l'évidence l'intérêt de la réaction de Mac Lagan, puisqu'il s'agissait de cas litigieux, et que la réaction a eu raison contre la clinique.

L'existence de ces cas qui peuvent être déroutants, expliquent peut-être les défaillances apparentes du Thymol test signalées par divers auteurs.

E) — MAC LAGAN ET PRONOSTIC

I. — Thymol test et gravitè :

La plupart des auteurs ont affirmé que le Mac Lagan permettait, par le taux de son trouble, de donner une idée de la gravité de l'affection. Ceci ne nous paraît pas justifiable. *Nous n'avons en général pas constaté un tel parallélisme.* C'est ainsi que les observations 19 et 21 d'ictères évoluant vers la mort ont un taux de 154 et 216, parmi les plus bas que nous présentons dans les hépatites. Par contre le plus élevé de ceux-ci (obs. 20 = 480) était un ictère toxique passager qui dura 6 à 7 jours et guérit complètement. A notre avis, le taux élevé du trouble est en rapport avec le caractère congestif massif de l'hépatite et non avec la malignité de la lésion anatomique.

II. — Thymol test et évolutiton :

De même que le taux de la réaction n'est pas parallèle à la gravité de l'ictère, *il ne suit pas de près l'évolution clinique de la maladie.* En effet, dans les observations 10, 13, 23. 34 et 35, nous avons eu l'occasion de pratiquer la réaction, de deux mois à un an après la guérison de l'ictère. Nous nous sommes rendus compte dans les trois premières que la réaction ne tendait à devenir normale que deux mois et demi seulement après la guérison ; dans les deux autres, neuf mois et un an après l'ictère, on trouve des réactions encore perturbées.

Cliniquement, dans ces 5 cas, la guérison de l'ictère a été cliniquement reconnue et cependant la réaction n'en a pas rendu compte. Faut-il admettre que persiste une « tare hépatique », que rien par ailleurs ne viendrait confirmer, ni les examens cliniques ou biologiques, ni les déclarations du malade qui se sent bien portant et se permet sans inconvénient quelques écarts de régime ?

En réalité, la réaction au thymol, à notre avis, serait le reflet d'une perturbation biologique, véritable « cicatrice humorale » qui, provoquée par l'hépatite, lui survivrait parfois très longtemps.

Ainsi que nous l'avons dit en exposant le mécanisme de la réaction, cette perturbation consisterait dans une présence prolongée de γ globulines ou d'une fraction de celles-ci, puisque après la fin de l'ictère le trouble évolue parallèlement au taux des γ globulines.

Il nous paraît donc certain que la réaction de Mac Lagan si précieuse pour le diagnostic, ne présente aucune valeur du point de vue pronostic. Elle ne permet pas de prévoir la gravité d'un ictère infectieux, pas plus que de signaler l'amorce de la guérison. Elle ne permet même pas, après la guérison, d'apprécier avec certitude l'état du foie.

CONCLUSIONS

1. — La plupart des méthodes d'exploration fonctionnelle du foie pêchent soit par leur complexité technique, soit par leur insuffisance de spécificité ou de sensibilité. Ces défauts les rendent difficilement utilisables dans le diagnostic si important de la variété des ictères.

2. — La réaction au Thymol de Mac Lagan est simple et rapide dans sa technique et ne demande qu'une prise de sang à jeun.

3. — Son intérêt dans le diagnostic des ictères nous paraît démontré par l'étude des 35 observations que nous présentons : dans les cas cliniquement évidents, elle a permis d'homologuer le diagnostic, dans les cas litigieux, l'évolution a tranché en sa faveur.

4. — Elle n'a, par contre, aucun intérêt vis à vis du pronostic.

Vu :
Le Président de la Thèse
TAPIE.

Vu :
le Doyen,
LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer,

Toulouse, le 13 Décembre 1949

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Dottin

BIBLIOGRAPHIE

1. — Bertrand (J.). — « Le Thymol test de Mac Lagan dans les affections hépato-vésiculaires » - *Thèse Paris,* n° 342, mai 1949.

2. — Besançon, Fauvert, Klotz, Barbier, Hartmann. — « La réaction au Thymol et son intérêt dans l'insuffisance hépatique ». - *B. et M. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris,* n°s 17 et 18, 1947, p. 353-355.

3. — Carey (M. C.), Cord, Sterner, Kline, Williams. — « The Thymol barbital test in experimental carbon tetrachoride poisoning ». - *Occupational Medecine,* N° 2, fév. 1946, p. 160.

4. — Darnaud, Bimes, Souquet, Ferret, Denard. — « La réaction de Mac Lagan dans la cholostase expérimentale ». - *Sem Hôp. Paris,* 25me An. N° 70, sept. 1949, p. 2877.

5. — Darnaud, Ferret. — « Données actuelles sur l'exploration fonctionnelle du foie ». - *Toul. Méd.,* N° 4, 1948, p. 679.

6. — Darnaud, Ferret, Souquet, Denard. — « Intérêt chirurgical des nouvelles épreuves d'exploration fonctionnelle du foie ». - *Soc. chir. Toul., Toul. Méd.,* 1948, p. 681.

7. — Dauphinée (J. O.) et Campbell (N. R.). — « Sérum Proteïns hepatic diseases ». - *Med. Clin. N. Amer.* 32, 1948, p. 455.

8. — Denard. — « L'exploration du foie des tuberculeux par le Thymol Turbidité test de Mac Lagan ». *Gaz. Hôp.* N°s 39 - 40 - 41, sept.-oct. 1949, p. 481 et 497.

9. — Drill. — « Changes in liver fonction during experimentally induced human hepatitis ». - *The yale journal of Biol. and Med.*, vol. 18, mai 1946, p. 345.

10. — Ferret. — « Contribution à l'étude du rôle du foie dans le déterminisme du diabète sucré ». - *Thèse Toulouse.*

11. — Gilbert et Coury. — « Exploration fonctionnelle du foie par l'épreuve de la tétrachlore phtaléine » *C. R. Soc. de Biol.*, février 1924, p. 337.

12. — Gray (S. J.). — « The electrophoretic analysis of the serum proteins in diseases of the liver ». - *J. Clin. Invest.*, 22, 1943, p. 191-200.

13. — Hanger (F. M.). — « Significance of certain labarotory findings in infections hepatitis ». - *Trav. of Amer. Phys.* vol. 9, 1946, p. 157.

14. — Havens (W. P.) et Marck Ruthe. — « Compareson of the cephalin cholesterol floculation and thymol turbidity tests in patents with experimentally induced infections hepatites ». - *Jour. of Clin. invest.* 25, nov. 1946, p. 816.

15. — Havens (W. P.) et Williams (T. L.). — « The changes in serum proteins in patients with experimentally induced infections hepatitis ». - *Jour. of clin. invest.*, vol. 27, mai 1948, N° 3.

16. — Higgings and O'Brien. — « A chimical evaluation of som tests of liver functions ». - *Brit. Med. Jour.* févr. 1944, p. 211.

17. — Jourdain (M^lle^ A. M.). — « Contribution au diagnostic biologique des ictères par des méthodes nouvelles ». - *Thèse Méd. Bordeaux*, N° 34, 22 janvier 1947.

18. — Kruger et Gerber. — « Brom sulfaleine liver function test in pulmonary tuberculosis ». - *The arm. rev. of tuberculosis*, 46, juillet-déc. 1942.

19. — Kunkel et Hoagland. — « Mecanism and significance of the thymol turbidity test for liver diseases ». - *The journ. of clin. invest.* 26, 1947, p. 1060.

20. — Luetcher (J. A.). — « Electrophoretic analysis of plasma urinary proteins ». - *J. of Clin. invest.* 19, 1940, p. 313.

21. — Mac Lagan. — « The thymol turbidity test : a new indicator of liver dysfunction ». - *Nature London,* 154, 1944, p. 670.

22. — Mac Lagan. — « The thymol turbidity test as an indicator of liver dysfunction ». - *Brit. J. Exp. Path.,* 25, 1944, 234.

23. — Mateer, Baltz, Marion, Millian. — « Liver function tests ». - *Journ. of amer. med.-assoc.,* 121, mars 1943, N° 10.

24. — Mater, James, Baltz, etc... — « Further advances in liver function est ». - *Off. Journ. of the Amer. gastroentero-assoc.,* vol. 8, janv. 47, p. 52.

25. — Merklen, Wolf, Arnovlejitch. — « Note sur l'exploration fonctionnelle du foie par la méthode Rosenthal ». - *Bul. soc. Méd. Hóp. Par.,* 24, VII, 1925, p. 1180.

26. — Montague, Maizels. — « Empirical tests of liver functions ». - *The Lancet,* sept. 1946, p. 451.

27. — Myer, Teitelbaum, Curtis, etc... — « The comparature value of several liver functions tests ». - *A Anals of internal Medecine,* Vol. 22, N° 5, mai 1945, p. 653.

28. — Paget, Servantie. — « Le diagnostic des ictères par les méthodes nouvelles ». - *Doc. du Biol. praticien* N° 2, déc. 1947, p. 165.

29. — Recant, Chargaff, Hanger. — « Comparaison of the cephaline Cholesterol floculation with the thymol turbidity test ». - *Proc. Soc. exper. Biol. and Med.* 60, 1945, 245.

30. — Rowntree, Hurwitz, Bromfield. — « An experimental and clinical study of the value of phenol tetra chlore phtaleine as a test hepatic function ». - *Bull. of John Hopkins Hospital,* nov. 1913.

31. — Schank et Hoagland. — « A modified method for the quantitative determination of the thymol turbidity reaction of serum ». - *The J. of Biol. chemest.* 162, 1946, 133.

32. — Steigmann et Popper. — « Liver function test in clinical medecine ». - *The Journ. of Med. Assoc.*, vol. 122, N° 5, mai 1943, p. 279.

33. — Vachon et Berthier. — Valeur semeiologique de la réaction de Mac Lagan dans les affections hépatiques ». - *Journ. de Méd. de Lyon*, 30, N° 716, nov. 1949, p. 835.

34. — Varay. — « Les enseignements des nouvelles méthodes de sérologie hépatique ». - *Presse Méd.* N° 5, janv. 49, p. 75.

35. — Varay et M^lle^ Frantz. — « Estimation turbidimétrique des globulines du sérum ». - *Bull. Méd. Soc. Méd. des Hôp. de Par.*, 65^me^ An., N^os^ 23-24, janv. 49, p. 855-866.

36. — Vincent (D.). — « La cholinestérase du sérum en pathologie ». - *Ann. de Biol. clin.*, 4, 1946, p. 101.

37. — Vincent et Collaborateurs. — « Réaction au thymol ». - *Toul. Méd.*, 1948, p. 638.

38. — Vincent et Lagreu. — « Sur la réaction au thymol : Etude des équivalences de divers troubles étalons en unités Mac Lagan ». - *Ann. de Biol. Clin.*, N^os^ 3-4, mars-avril 1948, p. 169.

39. — Wade (Léo J.). — « Liver function tests ». - *Ann. Journ. of clin. path.*, Vol. 16, N° 7, juillet 1946, p. 426.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

EXPOSE DU PLAN 12

CHAPITRE PREMIER

DIACNOSTIC DES ICTERES

A) DIAGNOSTIC CLINIQUE

I. — Le syndrome ictérique 13
a) *Les ictères toxi-infectieux* 15
b) *Les ictères par rétention* 16

II. — Les difficultés du diagnostic 17

B) EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

I. — Les méthodes courantes 19
a) *Dosages* 19
b) *Epreuves* 20
c) *Réactions sérologiques* 21

II. — Epreuves préconisées dans les ictères 21
a) *Cholinestérase* 22
b) *Cholestérol/cholestérol estérifié* 23
c) *Galactosurie provoquée* 23
d) *Brome - sulfone - phtaléine* 24
e) *Réaction de Hanger* 26

III. — Conclusion 27

C) REACTION DE MAC LAGAN :

I. — Rappel historique 28

II. — Bases biologiques 29
a) *Electrophorèse* 29
b) *Rôle des lipides* 30
c) *Rôle des protéines* 31

III. — Technique 32

CHAPITRE II

OBSERVATIONS

A) ICTERES PAR RETENTION 37

I. — Rétetntion d'origine lithiasique 38
Obs. 1 - 2 - 3.

II. — Rétention d'origine néoplasique .. 40
Obs. 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9.

B) ICTERES PAR HEPATITE INDISCUTABLE 44

I. — Ictères catarrhaux 44
Obs. 10 - 11 - 12 - 13.

II. — Ictères toxi-infectieux 46
Obs. 14 - 15 - 16 - 17 - 18 - 19 - 20.

III. — Ictère grave 50
Obs. 21.

C) CAS LITIGIEUX 51

I. — Désaccord entre clinique et réaction 51

a) *Clinique dit Rétention* Mac Lagan *hépatite* 51
Obs. 22 - 23.

b) *Clinique dit hépatite* Mac Lagan *rétention* 53
Obs. 24 - 25.

II. — Ictère plus hépatite chronique 55

a) *Hépatite par cholostase* 55

1. Anciennes lithiases : Mac Lagan normal 55
Obs. 26 - 27.

2. Cholostase très prolongée : Mac Lagan *un peu élevé* 56
Obs. 28 - 29.

b) *Cirrhoses avec ictère* 58
Obs. 30 - 31 - 32 - 33.

III. — La réaction de Mac Lagan après les ictères par hépatite 61
Rappel des Obs. 13 - 10 - 23.
Obs. 34 - 35.

CHAPITRE III

INTERET DE LA REACTION DE M. L.

A) NOTIONS GENERALES :

I. — Par la simple lecture de nos observations 63

II. — Notions d'anatomie pathologique 64

a) *Hépatites aiguës toxi-infectieuses* 64

b) *Hépatites chroniques ou réactionnelles* 65

B) DEFAILLANCE DE LA REACTION :

I. — Réaction pathologique en dehors de toute hépatite 67

II. — Réaction normale pour des hépatites indiscutables 67

C) DANS LES ICTERES - LA REACTION EST EN ACCORD AVEC LA CLINIQUE 69

I. — La réaction est très perturbée dans les hépatites 69

a) *Expérimentation* 69

b) *Du point de vue clinique* 69

1. Hépatites ictérigènes 69

2. Autres hépatites 70

II. — La réaction reste normale dans les ictères par cholostase 70

a) *Expérimentation* 71

b) *Du point de vue clinique* 71

D) CAS DE DESACCORD FORMEL ENTRE LA CLINIQUE ET LA REACTION :

I. — Diagnostic clinique :
Rétention — Mac Lagan = hépatite .. 73

II. — Diagnostic clinique :
Hépatite — Mac Lagan = Rétention 73

a) *Rétention inflammatoire* 73

b) *Rétention fonctionnelle* 75

E) MAC LAGAN ET PRONOSTIC :

I. — Thymol test et gravité 76

II. — Thymol test et évolution 76

CONCLUSIONS 79

BIBLIOGRAPHIE 81